

**Quantitative histologische Untersuchungen
am Hodengewebe des Diabetikers
mit Keimdrüsenunterfunktion**

Peter Neubronner

=

1964

Aus der Endokrinologischen Abteilung (Leiter : Prof. Dr. E.F. Pfeiffer)
der I. Medizinischen Universitätsklinik (Direktor : Prof. Dr. F. Hoff)
Frankfurt am Main

QUANTITATIVE HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AM HODEN-
GEWEBE DES DIABETIKERS MIT KEIMDRÜSENUNTERFUNKTION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät der

Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Peter Neubronner

aus Frankfurt am Main

1964

Dekan : Professor Dr. H. Frick
Referent : Professor Dr. K. Schöffling
Korreferent : Professor Dr. W. Rotter
Mündliche Prüfung : 18. Dezember 1964



Herrn Prof. Dr. med. K. Schöffling
danke ich für die Überlassung des Themas, sowie
für die Anleitung bei der Durchführung und Zusammenstellung der Arbeit.

Herrn Dr. med. K. Federlin danke ich
für die Hilfe bei der Einarbeitung in die Histologie,
für wertvolle Ratschläge und die Hilfe bei den in der Arbeit wiedergegebenen Photographien.

Dem Gerichtsmedizinischen Institut Frankfurt a.M.
(damaliger Leiter: Prof. Dr. med. Wiethold;
jetziger Leiter: Prof. Dr. med. J. Gerchow)
bin ich für wesentliche Unterstützung verpflichtet.

G l i e d e r u n g

	Seite
<u>I.</u> <u>Einleitung</u>	1
<u>II.</u> <u>Fragestellung</u>	2
<u>III!</u> <u>Historischer Überblick</u>	3 - 7
A. Der Hypogonadismus beim Diabetes mellitus	3
B. Der Hypogonadismus bei Hypophysenerkrankungen	4
<u>IV.</u> <u>Die Anatomie des menschlichen Hodens</u>	7 - 18
A. Vorbemerkungen zur Funktion des Hodens	7
B. <u>M</u> akroskopische Anatomie	8
C. <u>M</u> ikroskopische Anatomie	9
D. Der sogenannte normale Leichenhoden	14
E. Die Hodenbiopsie	14
F. Die pathologische Anatomie des Hypogonadismus	15
<u>V.</u> <u>Eigene Untersuchungen</u>	18 - 31
A. Material und Methodik	
1. Vergleichsreihe	18
2. Patientenreihe	20
3. Technik und Färbung	20
4. Histimetrie	22
5. Statistik	
a) Subjektive Abweichung	27
b) Nomogramm	28
c) Statistische Auswertung	30
B. Ergebnisse	32 - 41
C. Diskussion	42 - 50

b.w.

<u>VI.</u>	<u>Zusammenfassung</u>	51 - 53
------------	------------------------	---------

<u>VII.</u>	<u>Tabellen</u>	54 - 60
-------------	-----------------	---------

<u>VIII.</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	61 - 70
--------------	-----------------------------	---------

<u>IX.</u>	Lebenslauf, Verzeichnis der akademischen Lehrer, ehrenwörtliche Erklärung	
------------	--	--

I. Einleitung

Die Hälfte der zuckerkranken Männer leidet auch heute noch an einer Keimdrüseninsuffizienz (Kuhlmey, 1939; Bergqvist, 1959; Rubin und Babott, 1958; Schöffling, 1959; Montenero und Donatone, 1962). Die Impotenz ist bei Diabetikern 2-5 mal häufiger anzutreffen als bei Stoffwechselgesunden und tritt in früheren Lebensjahren auf (Rubin und Babott, 1958; Schöffling, 1959). Die Ehen von jugendlichen Diabetikern bleiben oft kinderlos. Die Ursache der Kinderlosigkeit liegt häufig beim zuckerkranken Manne. Die Sterilität des Mannes wird im allgemeinen bei der kinderlosen Ehe unterbewertet (Nelson und Heller, 1951; Kimmig, 1955/57; Nikolowski, 1961).

Die Keimdrüsenstörungen der Diabetiker galten in der Vor-Insulin-ära generell als ein sehr häufiges Symptom des Stoffwechselleidens. Nach der Einführung des Insulins in die Therapie sah man in ihnen meist eine Spätkomplikation, die auf eine unzulänglich gesteuerte Dauerstoffwechsellage und auf den schwankenden Blutzuckergehalt zurückzuführen sei (Falta, 1944; Williams, 1950; Joslin, 1952; Wiechmann, 1953).

Neuere Untersuchungen haben diese Ansicht jedoch widerlegt. So haben die Arbeiten von Schöffling (1959) unter anderem gezeigt, daß die Sexualstörung zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf des Stoffwechselleidens auftreten kann. Sie ist daher nicht zu den diabetischen Spätfolgekrankheiten zu rechnen. Weiter konnte gezeigt werden, daß das Auftreten der Störung unabhängig von der Güte der Dauerstoffwechsellage ist. Schöffling (1959) fand mit Hilfe einer umfassenden endokrinen Funktionsdiagnostik, daß die Störungen auf eine mangelhafte hypophysäre Stimulation der Gonaden zurückgeführt werden muß. Die untersuchten Diabetiker zeigten eine Verminderung oder einen Ausfall der hypophysären Gonadotropinproduktion.

II. Fragestellung

Die histologische Untersuchung des von Schöffling (1959) biotisch entnommenen Hodengewebes bei Diabetikern hatte gezeigt, daß das Keimdrüsenepithel im Vergleich zum normalen Hoden wesentlich niedriger war und häufig nicht alle Stadien der Spermatogenese enthielt. Da entzündliche Veränderungen fehlten, wurden die histologischen Merkmale als Reifungsstopp bei Tubulusatrophie mit Verdickung der Tunica propria bezeichnet, ohne daß damals eine exakte Erfassung der quantitativen Verhältnisse vorgenommen werden konnte.

Die vorliegende Arbeit hat daher das Ziel, diese Lücke zu schließen und an 10 Hodenbiopsien von Diabetikern die quantitativen Verhältnisse zu ermitteln, sowie das tatsächliche Ausmaß der Veränderungen zahlenmäßig zu erfassen. Die gefundenen Ergebnisse sollen dabei auch unter dem Gesichtspunkt geprüft werden, ob sie dem bekannten Bild des sekundären hypogonadotropen Hypogonadismus entsprechen.

Postmortal treten am Hodengewebe so schnell autolytische Veränderungen auf, daß die Verwertung von Sectionsmaterial für Vergleichsreihen ausscheiden muß. Es war daher notwendig geeignetes Material von "normalen" Versuchspersonen zu gewinnen. In diesem Zusammenhang wurde auch die Frage des "normalen" Hodengewebes diskutiert.

Die Normalreihe wurde mit der gleichen Methode ausgewertet wie die Diabetikerreihe. Die Messung der verschiedenen Hodenbestandteile erfolgte mit Hilfe des Zeiss'schen Integrationsokular I nach dem Punktzählverfahren mit 25 Testpunkten von Hennig (1958).

III. Historischer Überblick

A. Der Hypogonadismus beim Diabetes mellitus

Bereits 1846 stellte Romberg d.Ä. fest, daß bei Zuckerkranken Männern meist die Potenz "völlig erloschen" ist. Es war Romberg aufgefallen, daß bei Diabetikern häufig der Geschlechtstrieb vermindert war oder fehlte. In anderen Beobachtungen war dagegen die sexuelle Funktion auch über lange Zeit hin ungestört. Meist blieb sie bei frühzeitigem Eintritt der Störung für immer aufgehoben (Griesinger, 1859). Auch Cantani erwähnte schon 1880 die Impotenz des Diabetikers als ein frühzeitiges und konstantes Symptom.

Als erster Untersucher wies Cordes, 1898 in einer Untersuchung über den Einfluß akuter und chronischer Allgemeinerkrankungen auf die Keimdrüsen auf die morphologischen Hodenveränderungen beim Diabetiker hin. Bei drei Patienten fand er eine Störung der Spermatogenese. Die hierbei mitgeteilten histologischen Einzelheiten sind allerdings nur mit Einschränkungen zu verwerten, da die Hoden unter anderem erst nach "längerer Zeit" den Leichen entnommen waren.

Die ersten ausführlichen Beschreibungen der Potenzstörungen des Diabetikers finden sich bei von Noorden und bei Naunyn in deren Diabetes-Monographien von 1906.

Wenige Jahre später veröffentlichte Koch (1910) einen Kranken, bei dem er "stark atrophische Kanälchen" (Tubuli contorti) mit Vermehrung des Zwischengewebes gefunden hatte. Allerdings handelte es sich um einen Diabetiker, der auch eine Leberzirrhose noch hatte.

Kyrle vertrat 1920 die Ansicht, daß die Zuckerkrankheit zu den Krankheiten gehöre, die "Hodenläsionen" verursachen. Die Impotenz des Diabetikers war auch in einer Untersuchung von Kraus (1923) häufig. Eine hormonale Genese der Impotenz glaubte der Autor damals ausschließen zu können, da sich die sekundären Geschlechtsmerkmale nicht wesentlich zurückgebildet hatten. Von acht Fällen, die zur

Section gekommen waren, wiesen fünf Fälle eine unterdurchschnittliche Größe der Hoden auf und hatten eine verminderte Spermatogenese.

Während nach der Einführung des Insulins in die Therapie Mitteilungen über den Hypogonadismus beim Diabetes mellitus seltener waren, fand das Problem in den letzten Jahren wieder mehr Interesse und führte zu verschiedenen Untersuchungen, auf die später noch einzugehen ist. Als Beispiel seien die Untersuchungen von Klebanow und MacLeod (1960) und von Rubin (1962) angeführt, die ergeben hatten, daß das Spermatogramm bei Diabetikern oft gestört war. Rubin hatte elf Diabetiker wegen der Kinderlosigkeit ihrer Ehen untersucht und bei zehn der Patienten eine herabgesetzte Zahl und Motilität der Spermien gefunden; seiner Meinung nach wird der Diabetes mellitus als Ursache der männlichen Sterilität nicht ausreichend berücksichtigt.

B. Der Hypogonadismus bei Hypophysenerkrankungen

Hypophyse und Hypothalamus sind Teile des Funktionskreises (Hoff, 1957), von denen die Keimdrüsen abhängig sind. Die Gonaden wiederum steuern in Form der Rückkopplung das Hypophysen - Zwischenhirnsystem.

Im Hypophysenvorderlappen (HVL) werden die gonadotropen Hormone, das die Follikel-stimulierende (FSH) und das die interstitiellen-Zellen-stimulierende Hormon (ICSH) gebildet. Das FSH hat Einfluß auf das Wachstum der Hodenkanälchen und fördert die Spermatogenese. Das ICSH steuert die Testosteronsynthese der Leydig'schen Zellen (interstitiellen Zellen). Außerdem unterhält das Testosteron die Spermatogenese durch "androgene Kontaktwirkung" (Tonutti, 1953), indem es Einfluß auf die Permeabilität der Wandung der Tubuli contorti nimmt. Wenn diese "androgene Kontaktwirkung" fehlt, dann erfährt die Wandung (Tunica propria) der Hodenkanälchen eine ausgeprägte fibröse Verdickung. Sind die gonadotropen Hormone vermindert oder fallen sie ganz aus, so atrophieren die Keimdrüsen (Orthner, 1955).

Diese Situation kann bei der Störung oder Zerstörung der Hypophyse, bzw. des Hypophysenvorderlappens eintreten. Umgekehrt kommt es nach Kastration zur Volumenzunahme des HVL und Erhöhung der Gonadotropinausscheidung (Romeis, 1940). Johnson et alii (1963) haben diese Folge der Kastration experimentell genutzt, indem sie kastrierte Ratten parabiotisch mit solchen verbanden, deren Hoden durch Röntgenbestrahlung geschädigt worden waren und deshalb vermindert Androgen bildeten. Unter dem Einfluß des erhöhten Gonadotropinspiegels der Kastraten erlangten die geschädigten Hoden der Parabioten ihre volle Kapazität zur Androgenbildung zurück.

Bei hypophysektomierten Ratten und Affen verschwinden sämtliche Zellen aus dem Keimepithel mit Ausnahme der Spermatogonien und der Sertolizellen (Smith, 1927, 1932, 1939, 1940, 1944). Das gleiche Bild findet sich auch nach einer Verletzung des Tuber cinereum (Dey, 1940; Bustamente, 1943).

Nach der Hypophysenstiöldurchtrennung zeigen weibliche Ratten eine ovarielle Unterfunktion, da die Durchtrennung zu einer passageren Ischämie des HVL führt (Greep, 1951). Histometrische Untersuchungen am Rattenhoden nach Hypophysektomie ergeben, daß die Querschnitte der Hodenkanälchen auf die Hälfte verkleinert, die Kanälchenwand verdickt und nur noch Spermatogonien und vereinzelte Spermatozyten I. Ordnung erhalten sind (Tonutti, 1943; Muschke, 1953). Kürzlich hat Brown (1963) bei Ratten die Bildung von gonadotropen Hormonen im HVL durch eine chemische Verbindung gestört; die Folge davon war eine verzögerte Geschlechtsreife der männlichen Tiere. Diese von hypophysektomierten Labortiere bekannten Störungen ließen Lostron et alii (1963) hypophysektomierte Ratten geeignet erscheinen, durch sie oder an ihnen die biologische Aktivität menschlichen ICS-Hormons zu standardisieren.

Beim Menschen verursachen supraselläre Tumoren eine Verkleinerung der Parenchymzellen des HVL und eine Bindege-

websvermehrung (Orthner, 1955). Als deren Folge kommt es häufig zu einer Störung bzw. Hemmung der Spermatogenese.

Intraselläre Adenome beeinträchtigen gelegentlich nur die gonadotrope Funktion des HVL, die besonders empfindlich zu sein scheint. So führt Oberdisse (1956) Störungen der Sexualfunktion bei 64 Patienten mit chromophoben HVL-Adenom als ein Symptom an, das als erstes auftritt. Als einzige periphere endokrine Störung hatten 39 Patienten von Brilmayer (1957) eine eingeschränkte Keimdrüsenfunktion, bei denen sich ein Mischtyp-Adenom des HVL vorfand.

In seltenen Fällen werden bei der Hand'schen und Boeck'schen Krankheit Sexualstörungen durch die Bildung von Granulomen im HVL hervorgerufen (Teilum, 1942; Wilke, 1953). Ein Hypogonadismus findet sich auch bei der Hämochromatose (Falk, 1911); er wird auf die mangelhafte Gonadotropinproduktion der mit Eisenpigment angereicherten basophilen HVL-Zellen zurückgeführt (Nowakowski, 1953).

In den letzten Jahren werden zur therapeutischen Ausschaltung des HVL bei Krebs-patienten öfter der Hypophysenstiel durchtrennt und ausgeprägte Folgen des Hormonmangels danach, auch Hypogonadismus beobachtet (Greep, 1963). Der Gonadotropinausfall allein ist nicht in jedem Fall nach therapeutischer Hypophysektomie für eine gelungene, wirklich totale Ausschaltung des HVL beweisend (Ditzel, 1964). Traumatische Infarzierung des HVL und Hypophysenstiel-Läsion, die bei der Frau eine Unterbrechung des Zyklus und eine anhaltende Laktation bewirken kann (Eckles et alii, 1958), sowie die darauf folgenden Störungen werden von Russell (1956) und Daniel (1958) beschrieben.

Gewisse Leberkrankheiten und auch die Therapie mit Sexualhormonen sind weitere, typische Beispiele für Faktoren, die den HVL hemmen können und damit eine Keimdrüseninsuffizienz hervorrufen. Bei der Leberzirrhose zum Beispiel werden die Östrogene, die im Organismus des Mannes

ebenfalls gebildet werden, in der kranken Leber in nicht ausreichendem Maß abgebaut, so daß der Östrogenspiegel im Blut über die Norm ansteigt und die Gonadotropinbildung hemmt. Die Folge ist eine sekundäre Keimdrüsenatrophie. Der Östrogenspiegel kann auch exogen durch Östrogenmedikation wie zum Beispiel beim Prostatakrebs erhöht sein. De la Balze (1954) hat nach Östrogenzufuhr beim Mann Veränderungen im Zwischengewebe des Hodens und eine Involution der Leydig'schen Zellen festgestellt. Es wird nämlich durch "die exogene Östrogenzufuhr die Situation eines hypogonadotropen Hypogonadismus herbeigeführt" (Tonutti, 1960).

IV. Die Anatomie des menschlichen Hodens

A. Vorbemerkungen zur Funktion des Hodens

Der Hoden hat sowohl die Aufgabe, reife Samenzellen zu bilden, als auch die Aufgabe, das Testosteron zu produzieren. Möglicherweise bildet er noch ein zweites Hormon, das bisher Inhibin oder auch X-Hormon genannt wird und in den Hodenkanälchen oder auch in den Leydig'schen Zellen entsteht.

Es besteht ein hormonales Gleichgewicht, zwischen den Inkretionsprodukten des Hodens und den hypophysären Gonadotropinen, das auch durch die Höhe des Keimdrüsenhormonspiegels reguliert wird. Gesteigerte Testosteronbildung hat eine Verminderung der Gonadotropinsekretion zur Folge, dagegen steigt nach Kastration die Gonadotropinbildung des HVL an. Darauf wie auch auf die "androgene Kontaktwirkung" des Testosterons wurde bereits eingegangen.

Wird der Hoden unmittelbar durch einen pathologischen Prozeß verändert, spricht man von einer primären Hodenerkrankung, bzw. Keimdrüseninsuffizienz. Dagegen spricht man von einer sekundären Hodenerkrankung oder einem sekundären Hypogonadismus, wenn eine Insuffizienz der gonadotropen Hypophysenvorderlappenfunktion vorausgeht,

die durch einen außerhalb des Hodens liegenden Faktor bedingt ist und erst zur Unterfunktion des Hodens führt (Heller und Nelson, 1948; Tonutti, 1960; Johnson, 1962; Wershub, 1964).

B. Makroskopische Anatomie des Hodens

Der reife Hoden ist ein ovaler, seitlich abgeplatteter Körper. Er wiegt etwa 20 bis 25 Gramm, mißt von Pol zu Pol 50 bis 60 Millimeter und ist 25 bis 30 Millimeter breit.

Die Hoden werden von den Arteriae spermaticae versorgt, welche aus der Bauchaorta entspringen, innerhalb des Samenstranges durch den Leistenkanal den jeweiligen Hoden erreichen und mit der Arteria deferentialis aus der Arteria ilica anastomosieren. Die abführenden Venen bilden ein Geflecht, den Plexus pampiniformis um den Samenleiter und gehen am inneren Leistenring in die Vena spermatica über, die rechts in die Vena cava caudalis und links in die Vena renalis münden. Im Samenstrang gelangen auch die zahlreichen Lymphgefäße des Hodens in die Bauchhöhle zu den Lymphonodis lumbales. Die Nerven entstammen dem Plexus mesentericus cranialis und renalis.

Die Tunica albuginea umgibt das Hodengewebe. Sie und das Flüssigkeitspolster der Lymphräume gewährleisten einen gleichmäßigen Binnendruck (Rolshoven, 1937), der anscheinend für den Ablauf der Spermatogenese als weiterer Faktor notwendig ist. Von der Tunica albuginea ausgehend umschließen die Septula testis die Lobuli testis. Das sind etwa dreihundert pyramidenförmige Kammern. In ihnen liegen durch lockeres Bindegewebe getrennt jeweils zwei bis sechs Tubuli contorti zusammen. Die Septula testis vereinigen sich spitzwinklig im Mediastinum testis. Dorthin öffnen sich die Tubuli contorti, teilweise miteinander anastomosierend und laufen in die Tubuli recti, die sich mit dem Rete testis des Mediastini verbinden. Das Rete testis ist dem Nebenhoden und damit den ableitenden Samenwegen angeschlossen.

Die Tubuli contorti enthalten die Zellen oder Stufen der Spermatogenese. Zwischen den Tubuli c. liegen im interstitiellen Gewebe die Leydig'schen Zellen.

C. Mikroskopische Anatomie des Hodens

Das reife Hoden- oder Samenkanälchen (Tubulus contortus) zeigt von der Tubuluswand ausgehend die verschiedenen Reifestadien des Samenepithels eingebettet in die Sertoli'schen Stütz- oder Fußzellen. Die Tubuluswand hat an der Innenseite eine dünne homogene Basalmembran und nach außen anschließend die Tunica propria, die von kollagenen und retikulären Fibrillen in drei bis fünf Lagen gebildet wird und auch elastische Fasern enthält. Die Tubuluswand wird als der Ort des Stoffaustausches zwischen Interstitium und Kanälcheninnenraum angesehen, da das Tubulus- bzw. Keimepithel selbst gefäßlos ist.

Die Sertolizellen sind einzeln liegende Zellen, die kein Synzytium bilden, wie früher angenommen wurde, und leicht an der Gestalt ihrer länglichen bis ovalen, gelegentlich auch eckigen Kerne zu erkennen sind. Sie besitzen einen in der schwachen Chromatinverteilung sehr deutlich erkennbaren Nucleolus. Ihr Zelleib sitzt mit breitem Fuß auf der Basalmembran auf und reicht mit fingerförmigen Ausläufern bis ins Kanälchenlumen. Sie sind gegenüber ionisierenden Strahlen und andere Schädigungen widerstandsfähiger als die Zellen des Samenepithels.

Von den Zellen der Spermatogenese trifft man im Hodenkanälchen sämtliche Entwicklungsstufen nebeneinander an, da es beim Menschen keine Periodizität bzw. wellenförmige Entwicklung des Keimepithels gibt (wie z.B. bei Ratten und anderen Säugetieren). Man unterscheidet beim Menschen heute drei Reifeteilungen. Die Reifeteilungen beginnen auf der Stufe der Spermatozyten I. Ordnung, die sich in einer Wachstumsperiode aus den Spermatogonien entwickelt haben. Aus den Spermatozyten I. Ordnung entstehen in der 1. Reifeteilung die Praespermatozyten I. Ordnung (Spermatozyten II. Ordnung) und daraus in der 2. Reifeteilung die Praespermatozyten II. Ordnung. Die 3. Reife-

teilung ergibt schließlich acht Spermatiden, die sich also von einer Spermatozyte I. Ordnung ableiten. Aus den Spermatiden differenzieren sich in der Periode der Spermatohistogenese die Spermien heraus (Tonutti, 1960).

Die Kerne der Spermatogonien sind meistens der Basalmembran noch stärker angenähert als die Kerne der Sertoli-zellen und bilden fast immer eine einschichtige Zelllage. Ihr Zytoplasma ist von variabler Größe und Gestalt und enthält einen im Vergleich dazu kleinen Kern, der von dem flüssigkeitsreichen Plasma mit seinem Chromatingehalt besonders absticht.

Dagegen haben die Spermatozyten I. Ordnung, die größten Zellen der Spermatogenese, ein dunkleres Plasma, in dem bei den höchst entwickelten Zellen dieser Stufe ein besonders großer locker strukturierter Kern erkennbar ist. Die Spermatozyten I. Ordnung bilden in der mittleren Zone des Epithelstreifens Zweier- bis Dreierreihen. Die unterste Reihe ist lichtmikroskopisch nicht immer von Spermatogonien zu trennen.

Auf die Spermatozyten I. Ordnung folgen lumenwärts die Spermatozyten II. Ordnung. Sie sind in der Keimreihe am seltensten anzutreffen, weil dieses Stadium in der Reifeteilung schnell durchlaufen wird. Sie kommen paarweise vor und erinnern im Aussehen an Spermatogonien, von denen sie sich normalerweise aber durch ihre Lage unterscheiden. Ihr Zelleib ist von annähernd kugelliger Gestalt. Der runde bis ovale Kern enthält ein oder zwei Nucleolen. Die Spermatozyten II. Ordnung werden auch Praespermatiden I. Ordnung genannt; wir sind in dieser Arbeit der älteren Bezeichnungsweise gefolgt (Stieve, 1930; Bargmann, 1956; Roosen-Runge, 1957).

Es werden noch Praespermatiden II. Ordnung abgegrenzt (s.o.), die häufig als Vierergruppe einen engen Zellverband bilden und im normalen Hodengewebe gut erkennbar sind. Aus später noch genauer zu erörternden Grund sind sie in dieser Arbeit nicht gesondert gezählt worden, sondern als Spermatiden bezeichnet und zu diesen gerechnet worden.

Die Spermatiden sind als Achtergruppe im oberen Teil des Keimepithels zu sehen, sie zeigen eine Kugelgestalt mit einem zentralen runden Kern. Bevor sie in ihre Differenzierung eintreten, verweilen sie länger in dieser Entwicklungsstufe. Wenn die Spermatide in Umwandlung begriffen ist, das heißt wenn die Spermatohistogenese begonnen hat, nimmt ihr Kern längliche Gestalt an und geht in eine exzentrische Lage über. Hierbei verdichtet sich das Chromatin zu einer "strukturlosen" Masse. Durch die exzentrische Lage des Kernes gewinnt das Zytoplasma eine keulenförmige Gestalt. Die Spermatiden, die sich auf diese Weise in Spermien umwandeln, stehen in engstem Kontakt mit den Sertolizellen, zunächst mit dem apikalen, später mit dem basalen Teil des Zytoplasmas. Die reifen Spermien schließlich wandern in das Lumen der Tubuli contorti, von wo sie ziemlich bald in den Nebenhoden "abgeschoben" werden; sie haben zu dieser Zeit noch keine Möglichkeit zur Eigenbewegung.

Abschließend muß gesagt werden, daß in dieser Arbeit also für die Zellen der Spermatogenese folgende Einteilung und Bezeichnung gebraucht worden ist: Spermatogonien, Spermatozyten I. Ordnung und II. Ordnung, Spermatiden und Spermien: Die Abbildungen 1a und 1b zeigen den Ablauf der Spermatogenese an einem Schema (1a) und einem photographiertem Samenkanälchen (1b).

Das Zwischengewebe füllt mit lockerem Bindegewebe den Raum zwischen den Tubuli contorti aus. Es enthält vorwiegend retikuläre, einzelne kollagene Fibrillen, Fibrozyten und vor allem die Leydig'schen Zwischenzellen, daneben natürlich auch Gefäße, Lymphbahnen und vegetative Nervenfasern.

Die Leydig'sche Zwischenzelle des reifen Hodens ist je nach dem Grad der Stimulierung durch ICSH "entfaltet". Bei voller Größe ist sie als Einzelzelle abgerundet und im Verband polygonal. Ihr Kern ist kugelig, manchmal ellipsenförmig, meist exzentrisch gelegen und deutlich vom Plasma abzugrenzen, das in Kernnähe eine dichtere Innenzone aufweist. Der Kern besitzt ein bis zwei Nukleolen. Im Plasma finden sich zahlreiche Einschlüsse, die sogenannten Reinke'schen Kristalle. Neben diesem



Abb.1 a: Schema der Spermatogenese (aus: Waldeyer, Geschlechtszellen). Im schematisierten Querschnitt eines Hodenkanälchens sieht man in den Segmenten I - VI (die Segmente entsprechen nicht der Wirklichkeit!) die Stufen der Spermatogenese.

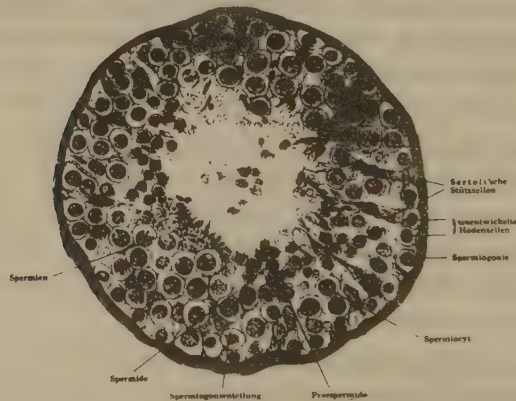


Abb.1 b: Hodenkanälchen, 500 : 1 (aus: Rauber-Kopsch)

Normaltyp gibt es zwei- bis mehrkernige Zwischenzellen, außerdem degenerative Formen, die homogen dunkel gefärbt sind und längliche ovale Gestalt haben. In dieser Gestalt kann man sie nicht sicher von Fibrozyten unterscheiden, mit denen im unreifen Hoden die unfalteten Zwischenzellen auch leicht verwechselt werden können. Der Fibrozytenkern ist jedoch stäbchenförmig und chromatindicht. Das Zwischengewebe enthält stets Leydig-Zellen verschiedener Größe. Sussmann (1940) fand, daß kleinere Nester von Leydig-Zellen von einer gemeinsamen argyrophilen Fibrillenhülle eingeschlossen sind und daß die einzelne Leydig-Zelle von einer besonderen Gitterfaserhülle umgeben ist. Hierbei zeigten die Zwischenzellgruppen in der Umgebung von ruhenden Tubuli meistens stärkere Umspinnung mit argyrophilen Fasern als in der Nähe von funktionsaktiven Tubuli. In der Umgebung von Tubuli mit lebhafter Samenbildung sind dagegen die Leydig-Zellen nur von einer Faserhülle umgeben. Sussmann läßt es offen, ob die Leydig-Zellen in funktionierendem Zustand diese Hülle verlieren. Es erschien ihm sicher, daß eine Beziehung zwischen Gitterfaserstruktur und Funktionszustand des Keimepithels besteht und daß im zunehmendem Alter (60 bis 90 Jahren) die Umspinnung der ~~einzelnen~~ Zellnester oder der Einzelzelle mit argyrophilen Fasern zunimmt. Dieses Bild ordnet sich gut in die Vorstellung von der "androgenen Kontaktwirkung" (Tonutti) ein. Die örtliche Androgenkonzentration ist von entscheidender Bedeutung für die Permeabilität der Tubuluswandung und damit für die Ernährung des Samenepithels. Ferner (1957) unterschied Zwischenzellen mit direktem Tubuluswandkontakt ("tubulöse Kontaktstrecke") von Zellen mit Bindegewebssäumung ("Inkretionsstrecke") und erklärte die Dissemination der Leydig-Zellen als "funktionelles Prinzip für die Samenkanälchen"; die gleiche Betrachtungsweise hat er auf die Langhans'schen Inseln und das Pankreas angewandt.

D. Der sogenannte "normale" Leichenhoden

Slotopolsky und Schinz (1925) sprachen von der "normalen Pathologie" des Hodens oder auch von seinem "caractère individuel" (Branca, 1911). Sie wollten damit ausdrücken, daß im menschlichen Hoden, auch wenn er im übrigen das gewohnte Bild eines reifen Samenepithels zeigte, doch Strukturschwankungen und vereinzelt Störungen des Keimepithels vorkommen können. Die Keimdrüsen sind nach ihrer Ansicht und auch nach Stieve (1930 und 1952) das empfindlichste Organ des Körpers, weil sie bereits von exogenen und endogenen Schädigungen angegriffen werden, die an den übrigen Organen noch keine nachweisbaren Veränderungen hervorrufen (auch: MacLeod, 1951; Labhart, 1957; Schuermann und Doepfmer, 1959; Belonoschkin, 1962; Getzoff, 1963). Die Befunde waren unabhängig vom Alter des Individuums, von dem der Hoden oder das Untersuchungsmaterial stammte. Slotopolsky und Schinz und auch Stieve haben aus diesem Grund immer mehrere Schnitte aus verschiedenen Teilen der jeweiligen Keimdrüse untersucht. Dabei wurden die Schnitte nur von den Stellen genommen, die annähernd gleichen "Bau" zeigten. Auch Kyrle (1920) fand unter tausend menschlichen Hoden keinen, den er in allen seinen Teilen als normal hätte bezeichnen können; daher bezeichnete er es als "normal, daß ein menschlicher Hoden anormal ist".

E. Die Hodenbiopsie

Die bisher erörterten Verhältnisse bezogen sich auf die Hoden in toto. Sie sagen nichts über den Wert der Hodenbiopsie aus. Die Hodenbiopsie, die 1939 in die Diagnostik eingeführt wurde (Lane-Roberts, 1939; Hotchkiss, 1944), hat die Klärung von Keimdrüsenfunktionsstörungen wesentlich leichter und sicherer gemacht. Sie wurde für die Untersuchung von Hodenerkrankungen "ebenso unentbehrlich wie die Sternalpunktion in der hämatologischen Diagnostik" (Nowakowski, 1955).

Es erhebt sich jedoch die Frage, ob von einem kleinem Exzisionsstück auf den Zustand des ganzen Organes geschlos-

sen werden darf, Doepfmer (1957), Roosen-Runge (1957), sowie Boeminghaus und Klosterhalfen (1958) konnten durch mehrfache Biopsien aus verschiedenen Hodenbezirken und durch Serienschnitte nachweisen, daß die histologischen Befunde der Exzisionsstücke übereinstimmen. Die Gewebsentnahmen müssen allerdings eine notwendige Minimalgröße haben. Die Hodenfunktion wird in keiner Weise durch die Gewebsentnahmen geschädigt. Die Exzisionsstücke sollen außerdem durch Serienschnitte aufgearbeitet werden. Hierdurch werden kleine Unterschiede im Zellbild bei verschiedener Schnitttiefe ausgeglichen.

Ein Unterschied zwischen dem rechten Hoden und dem linken Hoden, der bei einer Hodenbiopsie berücksichtigt werden müßte, besteht auch nicht. So haben Krahn et al. (1963), die zum Studium der Hodenmorphologie bei Hydrozelen Biopsien von beiden Hoden der Patienten entnommen hatten, keinen Unterschied- auch keinen Einfluß der Hydrozele- zwischen betroffenem und "gesundem" Hoden vorgefunden.

Es darf also der histologische Befund einer Biopsie, die von jüngeren Männern oder solchen im mittleren Lebensalter stammt, als pars pro toto gelten. Die Hodenbiopsie muß allerdings immer im Zusammenhang mit der Anamnese und den übrigen Untersuchungen der endokrinologischen Funktionsdiagnostik bewertet werden. Wenn die Hodenbiopsie nicht in diesem Zusammenhang betrachtet und bewertet wird, so hat sie nur einen begrenzten diagnostischen Wert (Johnson, 1962).

F. Die pathologische Anatomie des Hypogonadismus

Der hypophysäre Hypogonadismus, der auch hypogonadotroper oder sekundärer Hypogonadismus genannt wird, zeigt morphologisch, soweit der Ausfall der Gonadotropinausscheidung nicht total ist, eine herabgesetzte Spermatogenese, das heißt eine Zellarmut in allen Stufen der Keimreihe. Im histologischen Bild treten dadurch die Sertoli-Zellen stärker hervor. Außerdem sind die Kanälchenwände der Tu-

buli contorti verdickt und die Tubulusdurchmesser verkleinert. Im Zwischengewebe ist die Zahl der Leydig-Zellen meistens vermindert. Dabei verlieren viele Leydig-Zellen ihre abgerundete epitheloide Form. Ihre Zellkerne sind entrundet und verkleinert, auch ihr Plasmaleib ist schmaler. (Heller und Nelson, 1948; Sniffen et alii, 1950 und 1951; Weyeneth, 1952 und 1954; Tonutti, 1955 und 1960; Schuchardt, 1961)

Tonutti (1960) beschreibt unter der Bezeichnung Hypo-spermatogenese ein histologisches Bild, das sich vom Bild der herabgesetzten Spermiogenese beim postpuberalen sekundären Hypogonadismus nicht deutlich unterscheidet. Jedoch soll bei diesem Bild die Tubuluswand nicht in toto, sondern nur lokal verdichtet sein.

Bei dem Spermatogenesestopp sowie bei der Desquamation handelt es sich um verschiedene Grade der Keimepithelschädigung, die beim sekundären und auch beim primären Hypogonadismus vorkommen. Eine gonadotrope Insuffizienz wird als Ursache eines Stillstandes der Spermatogenese oder des "Spermatogenesestopps" beschrieben, auch Zustände nach unvollständiger Hypophysektomie (Tonutti, 1960) werden in diesem Zusammenhang genannt. In der Mehrzahl der Fälle von Spermatogenesestopp sei allerdings die Ätiologie ungeklärt. Ebenso ist die Ursache der Desquamation unbekannt. (Tonutti, 1960).

Histologisch ist beim Spermatogenesestopp die Spermatogenese auf einer der Entwicklungsstufen des Keimepithels unterbrochen, es finden sich z.B. nur Spermatogonien und Spermatozyten. Entsprechend soll die Tubulusweite meist verkleinert sein, dagegen bleiben Tubuluswand und Zwischengewebe unverändert.

Bei der Desquamation sieht man neben der Zellarmut der Spermatogenese vor allem größere Keimzellgruppen, die ohne Kontakt zum benachbarten Keimepithel liegen. Diese abgeschilferten Gruppen weisen außerdem häufig eine pathologische Reihenfolge der Spermatogenese auf, die man als "Desorganisation" bezeichnet. Es liegen dabei

zum Beispiel Zellen, die das Aussehen von Spermatozyten I. Ordnung haben, lumenwärts von Zellen, die Spermatisiden in der Ruhephase zu sein scheinen.

Die Hypospermatogenese, der Spermatogenesestopp, die Desquamation und Desorganisation finden sich gelegentlich auch beim primären oder hypergonadotropen Hypogonadismus. Allerdings faßt Tonutti (1960) im Gegensatz zu der Mehrzahl der anderen Autoren diese Bilder als "Hypogonadismus mit isolierter spermiogenetischer Insuffizienz bei in der Regel erhaltener inkretorischer Hodenfunktion" auf und zählt sie zum primären Hypogonadismus. Der Klassifizierung der primären Hodeninsuffizienz soll nach Nowakowski (1955) noch etwas Willkürliches anhaften.

Die möglichen Überschneidungen der Bilder beim primären und sekundären Hypogonadismus mit unvollständigem Ausfall der Gonadotropinausscheidung machen noch einmal deutlich, weshalb bei der Bewertung eines Biopsiebildes alle klinischen Daten beachtet werden müssen. Frühe Stadien von bestimmten Formen des primären und des sekundären Hypogonadismus zeigen histologisch ähnliche Bilder (Clayton, 1964).

Der primäre Hypogonadismus ist die Folge einer Erkrankung des Hodens selbst. Bei dieser Form der Keimdrüseninsuffizienz überwiegen im histologischen Bild degenerative Veränderungen in Form von Sklerose, Hyalinose und Gewebsuntergang zusammen mit einer Störung in der Spermatogenese. Durch den Ausfall der Keimdrüseninkrete fällt der Reglermechanismus im Funktionskreis aus und die Produktion der gonadotropen Hormone steigt auf sehr hohe Werte an. Die Leydig-Zellen sind charakteristischerweise vermehrt und ordnen sich in Nestern, Rasen und Knoten an. Der primäre Hypogonadismus kommt sowohl als angeborene Fehlentwicklung mit einem Bindegewebsstrang anstelle des Hodens, als Kryptorchismus sowie als Folge von exogenen Schäden (Infektionen, Strahlen, Wärme, Hunger) zur Beobachtung. Zu dieser Gruppe wird auch das Klinefelter - Syndrom, das auf einer chromosomalen Störung beruht, gerechnet. In fort-

geschrittenen Stadien des primären Hypogonadismus sind die atrophischen Tubuli nur noch mit Sertoli-Zellen ausgekleidet, die Kanälchenwände verquollern und verdickt und die Leydig-Zellen gewuchert.

V. Eigene Untersuchungen

A. Material und Methodik

1. Vergleichsreihe

Sectionsmaterial aus pathologischen Instituten zeigt am Hoden autolytische Veränderungen (Zellkernzerfall, Ein- und Abrisse im Keimepithel, Verquellungen im Bereich der Kanälchenwände und im Zwischengewebe), die das Material für die gesuchte Vergleichsreihe ungeeignet macht; in der Regel ist in einem pathologischen Institut in Deutschland die Section erst zwölf Stunden nach dem Exitus möglich.

Außerdem sollte die Vergleichsreihe eine "Normal"reihe sein. Das Material eines pathologischen Institutes stammt aber ganz überwiegend von kranken Menschen.

Verunglückte, die noch am Unfallort sterben, werden in Frankfurt/Main ebenso wie Tote mit ungeklärter Todesursache in das Gerichtsmedizinische Institut der Stadt gebracht. Unter der Mitarbeit dieses Gerichtsmedizinischen Institutes der Universität war es uns möglich, eine Normalreihe aus zehn Unfall- oder Herztoten aufzustellen,

Die Untersuchung wurde in den Wintermonaten durchgeführt. Der plötzliche Tod trat fast immer im Freien ein, deshalb konnte mit der hemmenden Wirkung der niedrigen Temperaturen gerechnet werden. Zwei Fälle mußten ausgeschieden werden, da die Verunglückten zwei Stunden in geheizten Räumen gelegen hatten. Dagegen konnte das Gewebsmaterial von einem Verstorbenen, der vier Stunden etwa nach dem Tod bei einer Außentemperatur von 12 bis 15 Grad unter Null im Freien gelegen

hatte, verwertet werden. In den anderen neun Fällen ist spätestens vier Stunden nach dem bekannten oder vermuteten Exitus der rechte Hoden - auch nachts - exzidiert worden.

Als Todesursache in den zehn Fällen wurde dreimal ein akuter Herztod festgestellt. In drei weiteren Fällen handelte es sich um Verkehrsunfälle mit sofortigem tödlichem Ausgang, in zwei Fällen um Arbeitsunfälle, schwerste Maschinenverletzung und eine Starkstromverletzung und in einem Fall um einen Eisenbahnunfall. Im zehnten Fall blieb die Todesursache ungeklärt, es wurde auch hier ein akuter Herztod angenommen.

Von Suizidfällen wurden keine Hoden in die Reihe aufgenommen. Nach Stieve (1952) bewirkt auch beim männlichen Geschlecht Angst eine Störung der Keimdrüsenfunktion; zunächst soll die germanitative und später auch die inkretorische Hodenfunktion gehemmt werden. Diese Störungen sind reversibel (Belonoschkin, 1949).

In unserer "Normal"reihe wurden nur Herz- und Unfalltote von 22 bis 45 Jahren aufgenommen, bei denen die sekundären Geschlechtsmerkmale voll entwickelt waren und Hodengröße und -gewicht (Maroulis, 1962) normal waren.

Das Hodengewicht betrug durchschnittlich 20 Gramm (untere Grenze 19, obere 23 Gramm). Von Pol zu Pol wurde durchschnittlich 49 mm gemessen (unterer Wert 45, oberer 52 mm), in der Breite 26 mm (unterer Wert 21, oberer 30 mm). Es handelte sich jeweils um den rechten Hoden.

Stieve (1930) gibt folgende Werte für den reifen Hoden an: 20 - 25 Gramm, von Pol zu Pol 50 - 60 mm und in der Breite 25 - 35 mm; Tonuttis (1960) Angaben liegen annähernd in gleichem Bereich: 20 - 27 Gramm, 40 - 50 mm, 25 - 35 mm. Zonen physiologischer Atrophie, wie sie u.a. Oberndorfer (1931) bei älteren Männern gesehen hatte, konnten wir in den angefertigten Schnitten nicht nachweisen. Wir haben nur Schnitte quantitativ

ausgewertet, die nach qualitativer Beurteilung normal und charakteristisch erschienen.

Durch diese Voraussetzungen führte die Untersuchung zu normalen, das heißt den Verhältnissen intra vitam entsprechenden Werten, die sich als Basis zum Vergleich mit einer Biopsiereihe eignet.

Der rechte Hoden mit Nebenhoden wurde durch einen dorsalen Scrotumschnitt vorluxiert, entnommen und in Richtung auf den Nebenhoden in der Längsachse aufgeschnitten, in frisch bereitete Bouin-Lösung eingelegt und im Kühlschrank aufbewahrt.

2. Patientenreihe

Bei zehn Diabetikern wurden die Hodenbiopsien in der Chirurgischen Universitätsklinik Frankfurt (Direktor: Prof. Dr. R. Geissendörfer) vorgenommen. Zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes war die diabetische Stoffwechsellage ausgeglichen. Unter aseptischen Kautelen wurde die Tunika albuginea nach örtlicher Leitungsanästhesie freigelegt und am oberen Pol oder mehr äquatorial durchtrennt, senkrecht zur Längsachse des Hodens (Harrison, 1952). Bei dieser Technik quillt das Hodengewebe aus dem etwa 0,5 - 1,0 cm langen Schnitt, wird mit der Schere abgetragen und sofort in Bouin'scher Lösung fixiert. Die einzelnen Schichten wurden vernäht, dann steril verbunden, und der Patient ein oder zwei Tage in klinischer Beobachtung gehalten (Weyeneth, 1952).

3. Technik und Färbung

Fixation, Einbettung und Färbung wurden stets nach dem gleichen Schema durchgeführt. Wir benutzten zur Fixation das Gemisch nach Bouin (wässrige Pikrinsäure gesättigt 15 ml, Formaldehydlösung 5 ml und Eisessig 1 ml). Es hat sich insbesondere deshalb bewährt, da es nur zu einer geringen Schrumpfung des Gewebes bei guter Erhaltung der Strukturen führt. Weiter haben Federlin und Köster (1954) nachweisen können, daß diese Fixation eine gleichmäßigere Veränderung von Kern und Plasma bewirkt als andere Fi-

xationsarten. Die Größenveränderung des Kernes und Zelleibes ist verglichen mit dem Nativzustand des Gewebes auch gering. Ferner wird durch diese Fixation dem Ausschwemmen der Zellen aus den Samenkanälchen vorgebeugt (Nelson, 1953; Tonutti, 1955; Füller und Heinke, 1955; Zehetgruber, 1956).

Die Hodenbiopsien wurden sechs bis acht Stunden in Bouin'scher Lösung fixiert, die größeren Gewebsstücke der Leichenhoden 16 bis 24 Stunden. Im Übrigen sind beide Arten von Gewebsstücken in adäquater Weise behandelt worden. Die Leichenhoden wurden 5 bis 8 Stunden in Bouin'scher Lösung im Kühlschrank gelassen. Erst dann wurde das Gewebe mit einer Rasierklinge in etwa sechs Stücke geschnitten, die danach weitere 8 bis 14 Stunden in der Lösung blieben. Die Leichenhoden wurden nicht sofort in Stücke geschnitten, nachdem wir gesehen hatten, daß es beim sofortigen Zerschneiden des noch relativ weichen Leichenhodens zu stärkeren Gewebsverschiebungen und -zerrungen kommen kann und auch zu stärkerem Ausschwemmen der Tubuluslumen-Inhalte, also vor allem der Spermien, als beim Schneiden des schon größtenteils fixierten und daher relativ festen Hodens.

Die weitere Bearbeitung wurde wie folgt durchgeführt:

70 % Alkohol,	24 Stunden,	(Alkohol 3 mal gewechselt)
80 % " ,	12 " ,	
96 % " ,	8 " ,	
1 00 % " ,	16-20 " ,	(absoluter A. 2 mal gewechselt)
Methylbenzoat,	24-32 " ,	(Lösung 3 mal gewechselt)
Benzol,	1 " ,	(" 3 mal ")
Benzol-Paraffin,	1 " ,	
Paraffin, rein,	30-32 " .	Das Paraffin wurde in einem Thermostaten von 56 bis 58 Grad gestellt. Die so vorbehandelten Stücke wurden zuletzt in frischem Paraffin eingebettet.

Die Gewebsstücke wurden bei einer Mikrotomeinstellung von 4 bis 5 μ geschnitten. Von jedem Leichenhoden wurden mindestens 2 Stücke von der Seite der Tunika albuginea her angeschnitten. Die dazu ausgewählten

Partien entstammten dem äquatorialen Teil des Hodens, in dem auch die Biopsien vorgenommen worden waren. Von den Hodenpolen wurden keine Schnitte angefertigt, da dort unverhältnismäßig viel Zwischengewebe vorhanden ist (Stieve, 1930).

Die Schnitte wurden kurz in Wasser von 20° geglättet, um sie besser auf dem Objektträger auffangen zu können. Zu lang oder zu warm gewässerte Schnitte zeigten unter Umständen feine Gewebsverzerrungen und wurden ausgeschieden. Danach wurden die Schnitte im Thermostaten bei 45° etwa 8 Stunden getrocknet, dann in Xylol 2 Minuten entparaffiniert, übergeführt in absoluten Alkohol 5 Minuten, in 96 % Alkohol 2 Minuten, in 70 % Alkohol 2 Minuten und in Wasser zur Färbung. Bei der Färbung wurde die Hämatoxylin-Eosinfärbung und die HOPA-Färbung (Hämalaun, Orange- G -Lösung, Phosphormolybdänsäure und Anilinblau) angewandt (Tonutti, 1960; Muschke, 1953). Anfänglich wurden von den Leichenhoden auch Präparate mit einer Modifikation der Ziehl-Neelsen-Färbung angefertigt (Berg, 1953) in der Absicht, die Lokalisation der Spermien im Überblick studieren zu können. Bei dieser Färbung sind die Spermien leuchtend rot, die Spermatiden und übrigen Hodenzellen durch Gegenfärbung mit Methylenblau bis auf die blaßrosa gefärbten Erythrozyten blau bis purpurn. Der orientierende Überblick ließ zugleich die Qualität des histologischen Präparates beurteilen.

4. Histimetrie

Zur quantitativen Auswertung der histologischen Präparate wurde das Punktzählverfahren angewandt. Es erschien rationeller, als die Teilflächen der Schnitte zu planimetrieren oder sie zeichnerisch wiederzugeben, auszuscheiden und zu wägen (Slotopolsky und Schinz, 1925). Auch das Chalkley'sche Verfahren (1943) war für uns nicht geeignet. Erst das von Hennig 1958 eingeführte neue Punktzähl- oder Trefferverfahren, das in Zusammenarbeit mit der Firma Zeiss zur Entwicklung des Integrationsokulars geführt hatte, erwies sich als das für unsere Untersuchungen beste Verfahren.

Man kann zur quantitativen Erfassung von Einzelelementen eines festen Körpers, diesen durch ebene Querschnitte in Flächen teilen. Nach diesem Prinzip, das zuerst Delesse 1850 entwickelte, verhalten sich die Flächenanteile in einem Anschliff oder Mikrotomschnitt zueinander wie ihre Volumina. Rosival (1898) war noch einen Schritt weitergegangen. Er hatte die Flächen als Maß der in ihnen verlaufenden Abschnitte von Geradscharen erklärt; damit wurden die Dimensionen um eine weitere abgebaut. Auf dieser Vereinfachung beruht das klassische Integrationsverfahren: Im mikroskopischen Präparat werden einzelne Meßstrecken durchfahren und summiert. Die Summe der Einzelstrecken wird zum Gesamtvolumen in Beziehung gesetzt.

Beim Prinzip des in dieser Arbeit angewandten Punktzählverfahrens sind die Linien durch gleichmäßige Punktreihen ersetzt. Die Punkte können regelmäßig oder auch wahllos in der Ebene verteilt sein und werden optisch in die Schnittebene projiziert, die auszuwerten ist. Dabei treffen sie auf die verschiedenen Anteile des Schnittes und werden als Treffer für diese gezählt. Die jeweilige Summe der verschiedenen Treffer ist auch hierbei ein Maß für den jeweiligen Volumenanteil.

Diese Methode liefert in relativ kurzer Zeit große Versuchsreihen, deren Werte sich nach dem Gauss'schen Streuungsgesetz verteilen. Hennig hat das Verfahren der Punktzählung mit dem älteren der Streckensummierung experimentell verglichen. Bei gleicher Testzahl sind beide Verfahren gleich "genau". Dafür ist jedoch beim Streckensummierungsverfahren die fünf- bis sechsfache Zeit nötig.

Das Integrationsokular I der Firma Zeiss enthält ein fünfundzwanzigteiliges Punktnetz oder Punktgitter, welches sich im mikroskopischen Bild mit der Testfläche deckt. Die Linien und der Kreisrand sind als Führung für das Auge zu betrachten, sie erleichtern das Auszählen (Abbildung 2). Für die quantitative Auswertung war das Netz als endlich begrenzt aufzufassen, da die Prä-

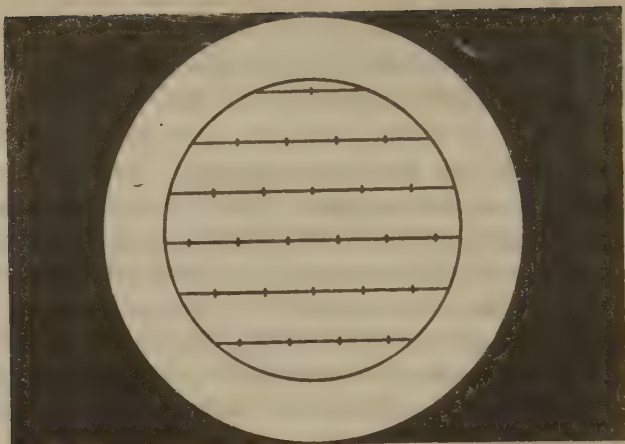


Abb.2 a: Punktnetz mit 25 Punkten in gleichmäßiger Anordnung beim Integrationsokular I (aus: Werkprospekt der Firma C. Zeiss)

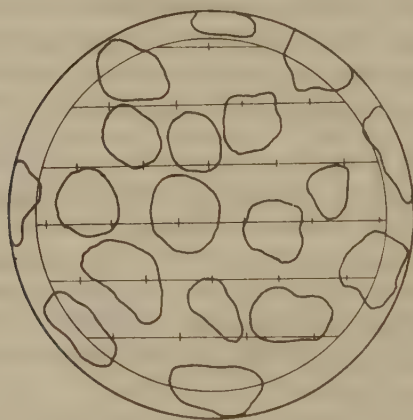


Abb.2 b: Das gleiche Punktnetz mit eingezeichneten Gewebekomponenten. Es sind zehn Treffer zu sehen (Werkprospekt der Fa. C. Zeiss).

parate Ausschnitte aus einem in diesem Zusammenhang unendlich ausgedehnten Gebilde sind und ihre Schnitt-
ränder oder Randzonen bei unserer Auswertung nicht
interessierten.

Mit dem endlich begrenzten Punktnetz wurden die prak-
tisch unendlich ausgedehnten Schnittfelder unserer
Präparate in den verschiedensten Stellungen untersucht,
wobei die Test- oder Okulareinstellungen gleichmäßig
über den ganzen Bereich des jeweiligen Schnittes ver-
teilt wurden. Denn "je gleichmäßiger die aufgewendete
Menge der Teste den ganzen Bereich erfaßt, desto zuver-
lässiger wird das Ergebnis sein" (Hennig, 1958).

Jeder Netz- oder Gitterpunkt wurde der jeweils unter
ihm liegenden Einzelkomponenten zum Beispiel Spermato-
gonie oder Tubuluswand als "Treffer" zugezählt. Man
konnte die verschiedenen Treffer einer Einstellung sämt-
lich auszählen, zum Beispiel 12 Treffer Spermatogonie,
3 Treffer Tubuluswand und 10 Treffer Spermatide. Dabei
mußte die Summe der Treffer 25 ergeben. So konnte ein
Meßfehler sofort bemerkt werden. Man konnte jedoch auch
erst sämtliche Spermatogonien in den verschiedenen (der
Zahl nach festgelegten) Okulareinstellungen zählen, dann
die Trefferanteile für die Spermatiden in ebenso vielen
Einstellungen usw. Wie bereits gesagt, es ist der Tref-
feranteil für jede einzelne Komponente (gleich) ihrem Vo-
lumenanteil proportional. Bereits vier Einstellungen
(= 100 Testpunkte) lassen einen Überschlag über den pro-
zentualen Anteil erkennen. Während des Auszählens wird
mit dem Nomogramm kontrolliert und der mittlere wahr-
scheinliche Fehler absolut und relativ für jedes Mischungs-
verhältnis der verschiedenen Komponenten abgelesen. So
läßt sich erkennen, wieviel weitere Messungen notwendig
werden, um die Meßergebnisse genügend genau werden zu
lassen.

In der vorliegenden Arbeit wurden stets alle 25 Treffer
einer Okulareinstellung zusammen registriert. Dabei war
es notwendig, zehn Komponenten in einem Zählfeld vonein-
ander zu differenzieren und anschließend zu registrieren.

Manchmal war es schwierig, bei der Aufteilung der "getroffenen" Zellen, zum Beispiel zwischen Spermatozyten I. Ordnung auf früher Entwicklungsstufe und Spermatogonien zu unterscheiden, sowie zwischen Spermatiden in der Transformationsphase und Spermien. Die Gruppe der Prä spermatiden II. Ordnung wurde mit Rücksicht auf die möglichst trennscharfe Zuteilung der Treffer in dieser Arbeit nicht von den Spermatiden abgegrenzt. Die Prä spermatiden II. Ordnung haben in ihren größten Formen den gleichen Zelldurchmesser wie die größten Spermatiden (Schuermann und Doepfmer, 1959; Tonutti, 1960). Die Verwechselbarkeit ist bei gestörter Spermato-genese wie bei unseren zehn Diabetikern noch größer. Stieve (1930) beschreibt, daß oft die Spermatozyten II. Ordnung schwer von Spermatiden zu trennen wären. Es ist anzunehmen, daß es sich bei den "Spermatiden", die zur Verwechslung Anlaß gaben, um Prä spermatiden II. Ordnung gehandelt hat. Die Prä spermatiden II. Ordnung werden erst in der neueren Literatur als besondere Gruppe angeführt. In dieser Arbeit wurde also die Mehrzahl der Prä spermatiden II. Ordnung als Spermatiden gezählt, vielleicht ein verschwindender Teil den Spermatozyten II. Ordnung (=Prä spermatiden I. Ordnung) zugeordnet.

Beim Integrationsokular ist ferner zu beachten, daß die histologischen Schnitte nicht dicker sein sollen als die kleinste zu bestimmende Komponente. Damit wird die fehlerfreie Zuordnung der einzelnen Treffer erleichtert und gewährleistet. Der Kern der Spermatiden hat einen Durchmesser von etwa 5 bis 6,5 μ (Schuermann und Doepfmer, 1959). Die Schnitte erreichen auch bei einer Mikrometerschraubeneinstellung von 4, manchmal 5 μ diese Dicke. Die Zuordnung der Spermatiden- bzw. Spermientreffer war in den meisten Fällen ohne Verstellung der Schärfenebene möglich. Sonst wurde die Schärfenebene verstellt und so lange vergrößert, bis der Umriß der Zellkerne gering unschärfer wurde als die Linien des Punktnetzes. Wenn ein Treffer im Keimepithel genau in der Mitte zwischen zwei Zellkernen lag und nicht eindeutig zugeordnet werden konnte, wurde er als Sertolizell-Treffer gezählt.

Dieses Verfahren, in seltenen Fällen bei unserer Auswertung angewandt, ist nicht frei von Willkür. Es dürfen ferner, damit die Anwendung des Integrationsokulars fehlerfrei bleibt, nicht mehr als vier bis fünf Testpunkte auf die Fläche einer Einzelkomponenten entfallen. Ausnahmsweise entfielen bei uns gelegentlich auf die Tubuluslumina bis zu neun Treffer. Zur Kategorie "Lumen" sind auch alle die Zellen gezählt worden, die ohne Kontakt zum Keimepithel im Zentrum des Tubulus lagen. In der Normalreihe sind bisweilen auch Spermien unter diese Kategorie gefallen.

Die Einstellungen mit dem Integrationsokular sind über den ganzen Schnitt verteilt worden. Man kann auch durch Drehen des Okulars, das heißt Verstellen des Punktnetzes an einer Bildstelle, neue Treffer schaffen. Von diesem Verfahren wurde bei drei kleinen Biopsieschnitten Gebrauch gemacht.

5. Statistik

a) Subjektive Abweichung

Mit jeder Beobachtung ist eine Unsicherheit verbunden, die vom Beobachtenden und seiner Kenntnis, Übung und Ermüdbarkeit abhängt und zur subjektiven Abweichung führt. Dagegen ist der objektive Fehler durch die Methode, die zur Beobachtung benutzt wird, und vom zu beobachtenden Objekt gegeben, das heißt in unserem Fall vom Integrationsokular und von den Hodenschnitten. Aus der zufälligen Auswahl der Hodenschnitte in Bezug auf den jeweiligen gesamten Hoden resultiert die Zufallsstreuung.

Die Werte der Tabelle 1 wurden bei einer optischen Auflösung A : 0,25, Vergrößerung 10 : 1 und Lupenvergrößerung 8 ermittelt, die Werte der Tabellen 2 und 3 bei einer Auflösung A : 0,65, Vergrößerung 45 : 1 und der gleichen Lupenvergrößerung.

Bei der in Tabelle 1 zusammengestellten Untersuchung wurden in jedem Fall zwölf Okulareinstellungen in zwei verschiedenen Positionen (Zweimal gedreht) ausgewertet und jeweils 600 Treffer differenziert. Bei den in den beiden

anderen Tabellen zusammengefaßten Untersuchungen wurden dagegen 25 Okulareinstellungen, die durch Verschieben des Präparates unter dem Mikroskop jedesmal neu eingestellt wurden, vorgenommen, so daß 625 Treffer resultieren.

Einen Anhalt für die subjektive Abweichung nun ergibt sich, wenn man die Werte für den "Kanälcheninnenraum" der Tabelle 1 mit den folgenden Werten der Tabellen 2 und 3 vergleicht: Keimepithel, Sertolizellen, Lumen. Hierbei ergibt sich für die Normalreihe eine mittlere subjektive Abweichung von 1,87 und für die Diabetikerreihe von 2,85 bzw. in Prozent ausgedrückt: $\pm 2\%$ und $\pm 4\%$.

b) Nomogramm

Der objektive Fehler kann als absoluter und als relativer Fehler berücksichtigt werden. Für den absoluten und relativen Fehler wurden zwei Nomogramme für den Gebrauch des Integrationsokulars I der Firma Zeiss aufgestellt. Schon während der Arbeit mit dem Okular kann der absolute und relative Fehler bestimmt werden. Das Nomogramm (Abbildung 3) ist die graphische Darstellung der Abhängigkeit folgender Faktoren: Fehler in % zum Flächenanteil k in % und der Zahl der Testpunkte n . Für jeden der drei Faktoren ist eine graduierte Linie angegeben. Die drei Linien laufen parallel. Sind die Zahlenwerte von zwei Faktoren bekannt und werden sie auf dem Nomogramm durch eine Gerade verbunden, so erhält man durch den Schnitt oder der Verlängerung der Geraden bis zum Schnitt mit der dritten graduierten Linie den Zahlenwert für den dritten noch unbekannten Faktor. An Hand dieses Nomogrammes kann man schon beim Mikroskopieren feststellen, wieviel Testpunkte man auswerten muß, um einen bestimmten absoluten Fehler nicht zu überschreiten. Mit dem absoluten Fehler ist der gemeint, der einem Einzelwert anhaftet, wenn er auf den Gesamtwert bezogen wird, mit dem relativen derjenige, der dem Einzelwert anhaftet, wenn er auf die anderen Teilwerte bezogen wird. (Abb. 3, Nomogramm 1 und 2).

c) Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung nach den Vorschriften von Student (1908) und Koller (1953; 1956) wurde zunächst für jede Beobachtungsreihe das arithmetische Mittel M (Symbol auch: $\bar{x}$) nach der Formel

$$\frac{1}{n} (x_1 + x_2 + \dots x_n) = \bar{x}$$

x=Einzelbeobachtung

n=Anzahl der Einzelbeobachtung

bestimmt. Mit dem erhaltenen Mittelwert $\bar{x}$ wurde die Varianz s^2 errechnet

$$s^2 = \frac{1}{n-1} ((x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2)$$

und daraus die Quadratwurzel gezogen. Das ergab die Streuung der Einzelwerte innerhalb einer Beobachtungsreihe, sie wird **Standardabweichung s** oder mittlere quadratische Streuung genannt.

Die Differenz zwischen den jeweils entsprechenden Mittelwerten der Diabetiker- und Normalreihe wurde ebenfalls statistisch beurteilt. Eine solche Differenz gilt solange als zufallsbedingt, bis sie statistisch gesichert ist, das heißt bis sie signifikant ist. Erst dann ist ein Unterschied zwischen den Mittelwerten zweier zu vergleichenden Beobachtungsreihen als sachlich bedingt aufzufassen, wenn er signifikant ist. Damit man die Signifikanz von den Differenzen ermitteln kann, muß zuerst der Standardfehler eines jeden Mittelwertes ausgerechnet werden. Der Standardfehler eines Mittelwertes gibt die Größe an, in der der gefundene Mittelwert vom "unbekannten Mittelwert" abweichen kann. Der unbekannte Mittelwert ist eine hypothetische Größe; sie würde gefunden werden, wenn die Beobachtungsreihe immer weiter ausgedehnt werden würde, bis sie zum Beispiel alle Personen umfaßt, auf die das Ergebnis der Beobachtungsreihe verallgemeinert werden soll.

Der Standardfehler wurde nach der Formel errechnet

$$sm = \frac{s}{\sqrt{n}} . \quad \text{Er wurde dann in die Formel}$$

der t-Verteilung nach Student eingesetzt:

$$t_{\text{diff}} = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{sm_1^2 + sm_2^2}} .$$

Mit Hilfe der t-Verteilung wurde somit die Signifikanz der Differenzen ermittelt.

Eine Differenz galt als signifikant, wenn sie die Größe eines bestimmten Vielfachen der Standardfehler überschritt. Abweichungen, deren Wahrscheinlichkeit $P = 0,05$ ist, waren bei unseren Ergebnissen als signifikant zu betrachten.

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Werte, die bei der statistischen Auswertung der Tabellen 1 bis 3 ermittelt worden sind.

B. Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer histiometrischen Bestimmungen am Hoden von 10 Stoffwechselgesunden und an den Hodenbiopsien von 10 Diabetikern mit dem Zeiss'schen Integrationsokular I sind in den Tabellen 1 bis 3 zusammengefaßt; die Tabellen 4 und 5 bringen die statistische Auswertung der Einzelresultate.

In der ersten Untersuchung haben wir zur Orientierung und groben Unterscheidung des Hodengewebes nur in "Kanälcheninnenraum, Tunica propria und Gesamtzwischengewebe" unterteilt (Tabelle 1). Der Kanälcheninnenraum umfaßt das Keimepithel einschließlich der reifen Spermien, die Sertoli-Zellen und das Tubuluslumen. Unter Gesamtzwischengewebe verstehen wir auch den Volumenanteil der Leydig'schen Zellen. Die Tabelle 1 enthält auch noch die Werte für den Außendurchmesser der Tubuli contorti der 20 Beobachtungen. Er ist mit einem an einer Thoma-Zählkammer geeichten Mikrometer gemessen worden. Der bei jedem Patient bzw. Fall angegebene Wert ist jeweils der Mittelwert aus 80 Einzelmessungen.

Auf der Tabelle 1 sind in der oberen Hälfte die Werte für die Normalreihe und in der unteren Hälfte die für die Diabetikerreihe aufgezeichnet.

Der Kanälcheninnenraum hat bei 10 Normalhoden einen Volumenanteil von 73,2 bis 82,5 %, die Tunica propria von 5,8 bis 11,8 % und das Gesamtzwischengewebe von 10,9 bis 15,5 %. Der Außendurchmesser hat eine Länge von 0,188 bis 0,215 mm .

Abbildung 4 ist von einem der Normalhoden unserer Untersuchungsreihe. Ihm ist in Abbildung 5 ein Hoden gegenübergestellt, der aus typischem Sektionsmaterial stammt und daher bereits ausgeprägtere autolytische Veränderungen mit Zellkernzerfall, Ein- und Abrisse im Keimepithel und Zwischengewebe, Verquellungen im Bereich der Kanälchenwände und des Zwischengewebes erkennen läßt.

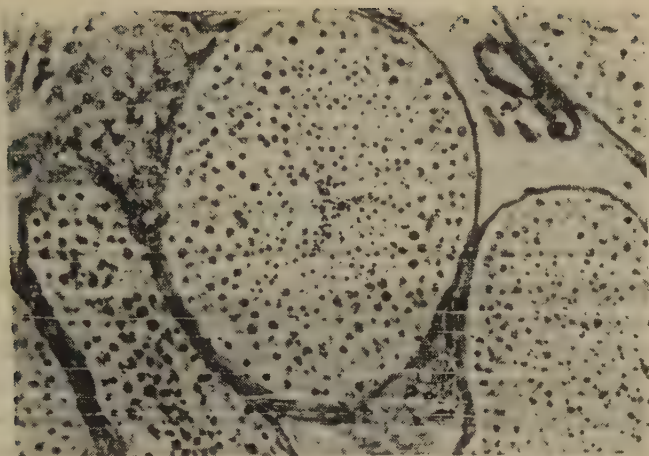


Abb.4: Ausschnitt aus einem Hoden der Normalreihe, Vergrößerung 500 mal. Das Keimepithel und das Zwischengewebe weisen noch nicht die ausgeprägteren autolytischen Veränderungen auf wie beim "Sections-hoden" (Abb.5).

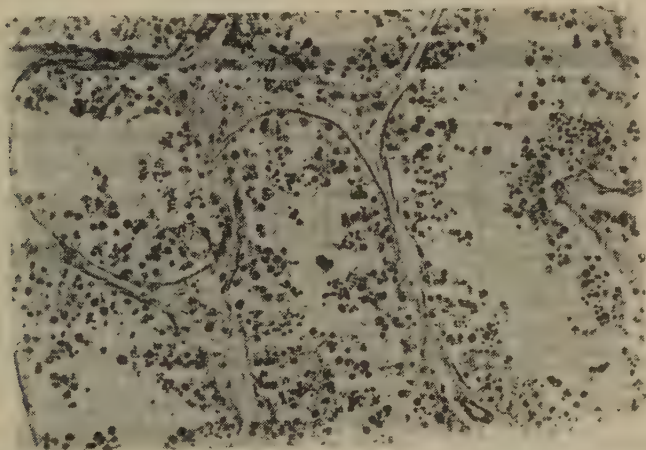


Abb.5: Ausschnitt aus einem Hoden, der frühestens erst 12 h nach dem Exitus entnommen worden ist: "Sectionshoden" mit ausgeprägten autolytischen Veränderungen, Vergrößerung etwa 450 mal.

In der unteren Hälfte der Tabelle 1 finden wir für den Kanälcheninnenraum bei 10 Diabetikern einen Volumanteil von 57,6 bis 69,2 % und für die Tunica propria einen Volumanteil von 8,4 bis 16,2 %, während das Gesamtzwischengewebe einen Anteil zwischen 17,6 bis 34,0 % aufweist. Der Außendurchmesser beträgt 0,139 bis 0,199 mm.

In einem zweiten Untersuchungsgang haben wir das Hodengewebe beider Untersuchungsreihen weiter differenziert. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt. Bei dieser quantitativen Messung wurden die Schnitte der Normal- und Diabetikerreihe mit einer stärkeren optischen Vergrößerung untersucht. Dem Begriff "Kanälcheninnenraum" entspricht hierbei der Flächenanteil der einzelnen Entwicklungsstufen in der Spermatogenese sowie der Sertoli-Zellen und des Lumens. Die Flächenanteile der Leydig-Zellen und des Gefäß-Bindegewebes sind mit dem "Gesamtzwischengewebe" sowie "Tunica propria" identisch.

Tabelle 2 (Normalhoden) läßt erkennen, daß die Werte für den Volumanteil des Gefäß-Bindegewebes zwischen 8,4 und 16,0 %, des Lumens zwischen 4,6 und 19,0 % und der Sertoli-Zellen zwischen 8,6 und 12,0 % liegen. Der Anteil der Spermatogonien ist zwischen 12,7 und 18,0 % und der der Spermatozyten I. Ordnung zwischen 17,5 und 24,0 % gelegen. Für die weiteren Elemente ermittelten wir folgende Werte: Spermatozyten II. Ordnung zwischen 1,0 und 3,3 %, Spermatiden zwischen 11,0 und 15,3 %, Spermien zwischen 5,4 und 10,9 %, Leydig-Zellen zwischen 5,0 und 8,7 % und Dehiszenzen zwischen 0,3 und 2,5 %.

Entsprechend bietet uns Tabelle 3 (Diabetikerhoden) folgende Werte: der Gefäß-Bindegewebsanteil variiert zwischen 15,7 und 32,0 %, das Lumen zwischen 8,0 und 21,5 % und die Sertoli-Zellen zwischen 9,0 und 20,0 %. Für die Spermatogonien ermittelten wir Werte zwischen 7,1 und 13,0 % und für die anderen Elemente: Spermatozyten I. Ordnung zwischen 8,7 und 20,1 %, Spermatozyten

II. Ordnung zwischen 1,7 und 3,3 %, Spermatiden zwischen 3,0 und 10,5 %, Spermien zwischen 0,6 und 5,7 %, Leydig-Zellen zwischen 5,0 und 12,0 % und Dehiszenzen zwischen 0,1 und 10,3 %.

Bei den Diabetikern 8, 9 und 10 war die Desquamation verstärkt und von einer Dezentralisation des Lumens begleitet. Diese Veränderungen fanden sich bei den anderen Diabetikern seltener. Bei der Dezentralisation liegt das Lumen nicht zentral, überall gleichweit von der Tunica propria entfernt, sondern durch ein ungleichmäßig-hohes "Keimepithel" in einer Richtung zur Tunica propria hin aus der Mitte verdrängt oder peripherwärts verschoben. Zusätzlich zeigten sich in diesen Fällen noch kleinere und dichtere Zellkerne (bei Fall Nr. 10 besonders auffällig) sowie eine Störung des Spiremstadiums der Spermatozyten I. Ordnung.

Tabelle 3 läßt weiterhin erkennen, daß in den Fällen 1, 5, 8, 9 und 10 die Spermatozyten I. Ordnung nur noch mit etwa dem halben Volumanteil vertreten sind.

Von der vermehrten Desquamation bei den 10 Diabetikern zeugt auch die Erhöhung der Trefferzahl im Lumen, die natürlich auch auf das erniedrigte, verschmälerte Keimepithel zurückzuführen ist. Wie wir oben erläutert haben, verstehen wir unter "Lumen" den freien Kanälchenraum und die abgeschlifferten Zellen im Lumen.

Abbildung 6 aus einem Schnitt eines Normalhodens in stärkerer Vergrößerung läßt uns bereits auf den ersten Blick beim Vergleich zu Abbildungen aus Schnitten zweier Diabetikerhoden (Abbildung 7, 8, 9 und 10) die qualitativen Unterschiede erkennen.

Die Tabellen 4 und 5 stellen die Mittelwerte, deren Standardabweichung und die Signifikanz von deren Differenzen gegenüber, wie sie aus den Zahlen von den Tabellen 1 bis 3 errechnet worden sind.

Die Mittelwerte werden in den Abbildungen 11 und 12 graphisch dargestellt und in der Diskussion ausführlicher besprochen.

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte (Tabelle 4 und 5) und deren überschlagsmäßige Vereinfachung auf gerade Zahlen durch Teilung ergibt in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit (Spermatozyten I. Ordnung, Spermatogonien, Spermatiden, Spermien und Spermatozyten II. Ordnung) für die Normalreihe

10 : 8 : 6 : 4 : 1 und für

die Diabetikerreihe

7 : 5 : 3 : 1 : 1 .

Für das Verhältnis Leydig-Zellen zum Gefäß-Bindegewebe und für das Verhältnis Sertoli-Zellen zu dem Gesamtflächenanteil der Spermatogenese ergeben sich gleichfalls vereinfacht folgende Werte:

2 : 3 und 1 : 6 für die Normalreihe und

1 : 3 und 1 : 2 für die Diabetikerreihe.

In der Tabelle 6 sind die wichtigsten Angaben zur Anamnese und klinischen Funktionsdiagnostik der 10 Diabetiker zusammengestellt. Die Einzelheiten dieser klinischen Resultate sind früher von Schöffling (1960) ausführlich dargestellt worden.

Bei allen Patienten war die Gonadotropinausscheidung vermindert. Ebenfalls erniedrigt war die Fruktosekonzentration im Ejakulat, die zur Zeit unserer empfindlichster Index für eine verminderte Testosteronsekretion ist (Nowakowski und Schirren, 1956). Die 17 - Keto - steroide waren dagegen erhöht. Die 10 Diabetiker erhielten Insulin, sie spritzten täglich zwischen 28 und 72 I. U.

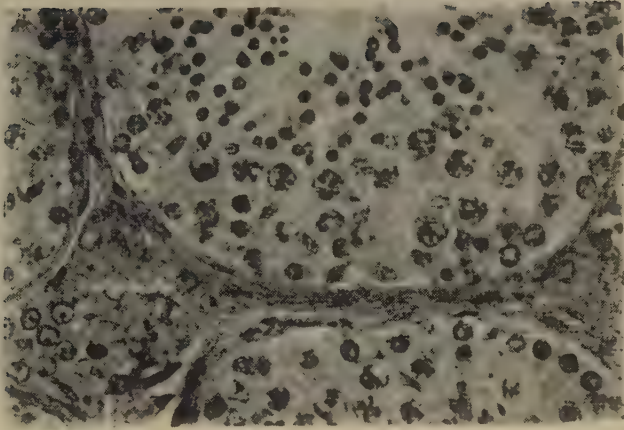


Abb.6: Schnitt eines Normalhodens in stärkerer Vergrößerung, 500 mal. Zwei Tubulusanschnitte zeigen ein normal hohes Keimepithel, gering angedeutete Zeichen der Autolyse.

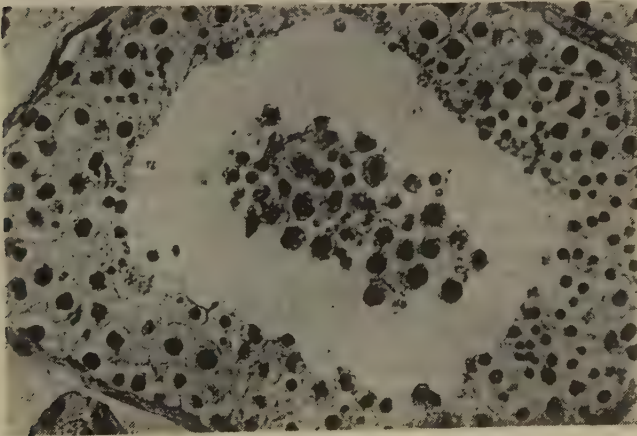


Abb.7: Mittlere Reifungshemmung mit Abstoßung unreifer Formen. Vergrößerung 450 mal (aus: Schöfflings Monographie, 1960).

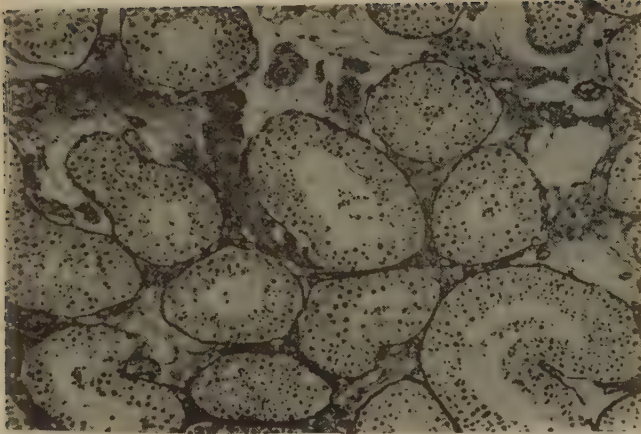


Abb.8: Das Hodenbiopsiebild des gleichen Patienten (Nr.6) wie in Abb. 7, in geringerer Vergrößerung, 100 mal .

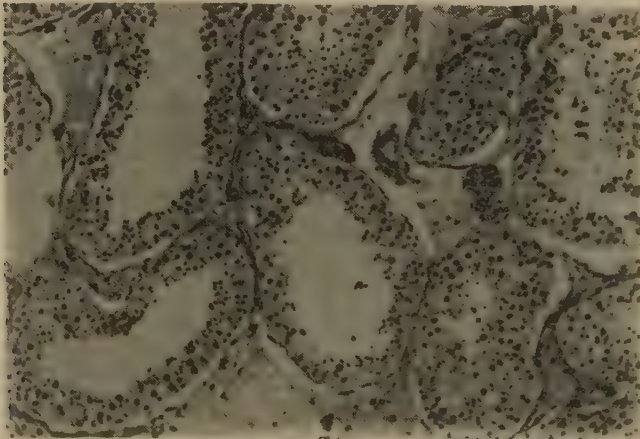


Abb.9: Mittlere bis starke Reifungshemmung (Patient Nr. 10), vermehrte Dehiszenzen, Vergrößerung 220 mal.

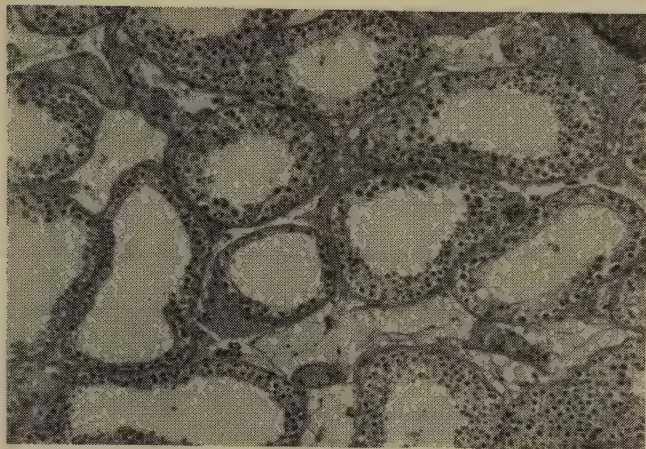
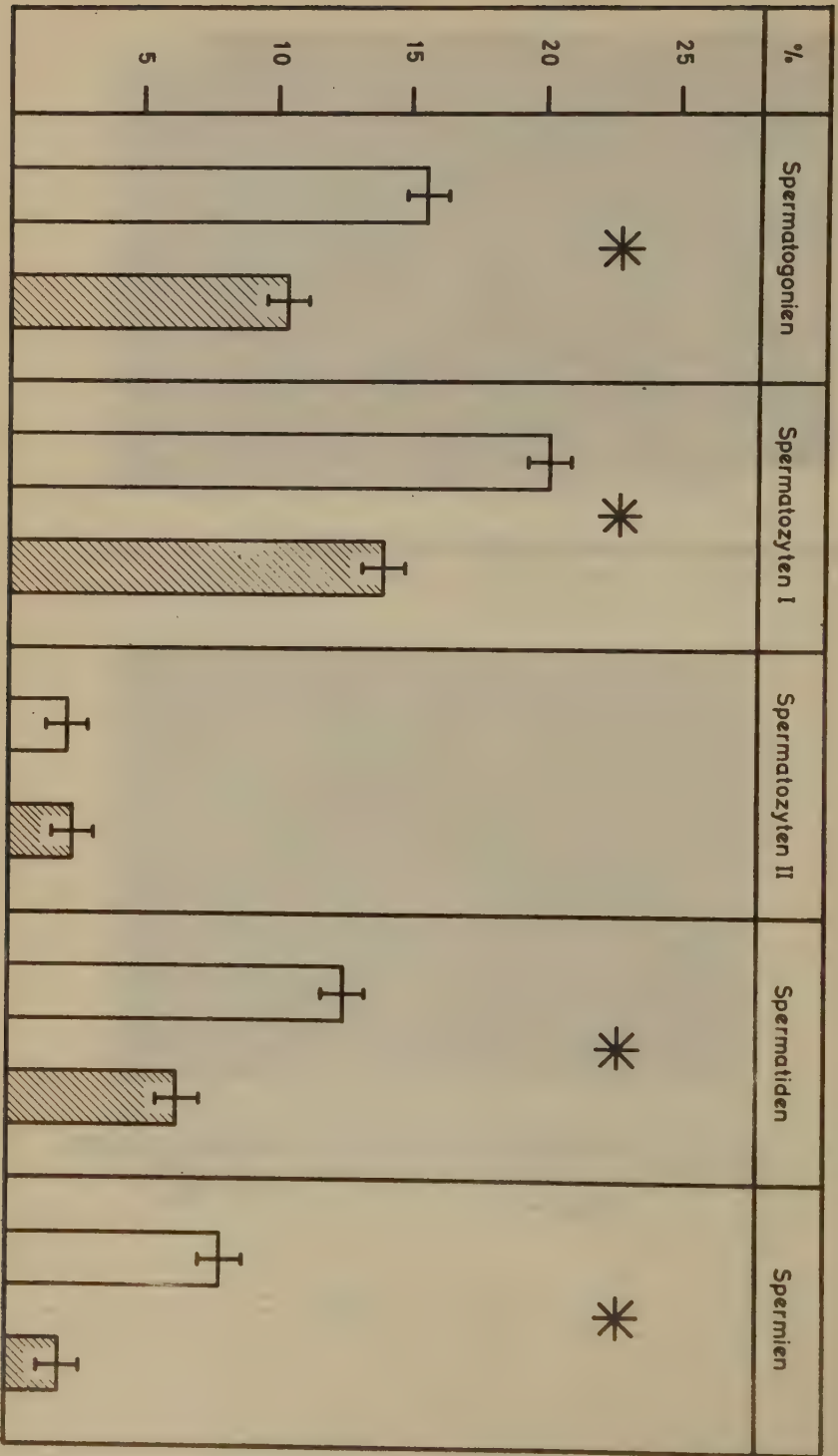
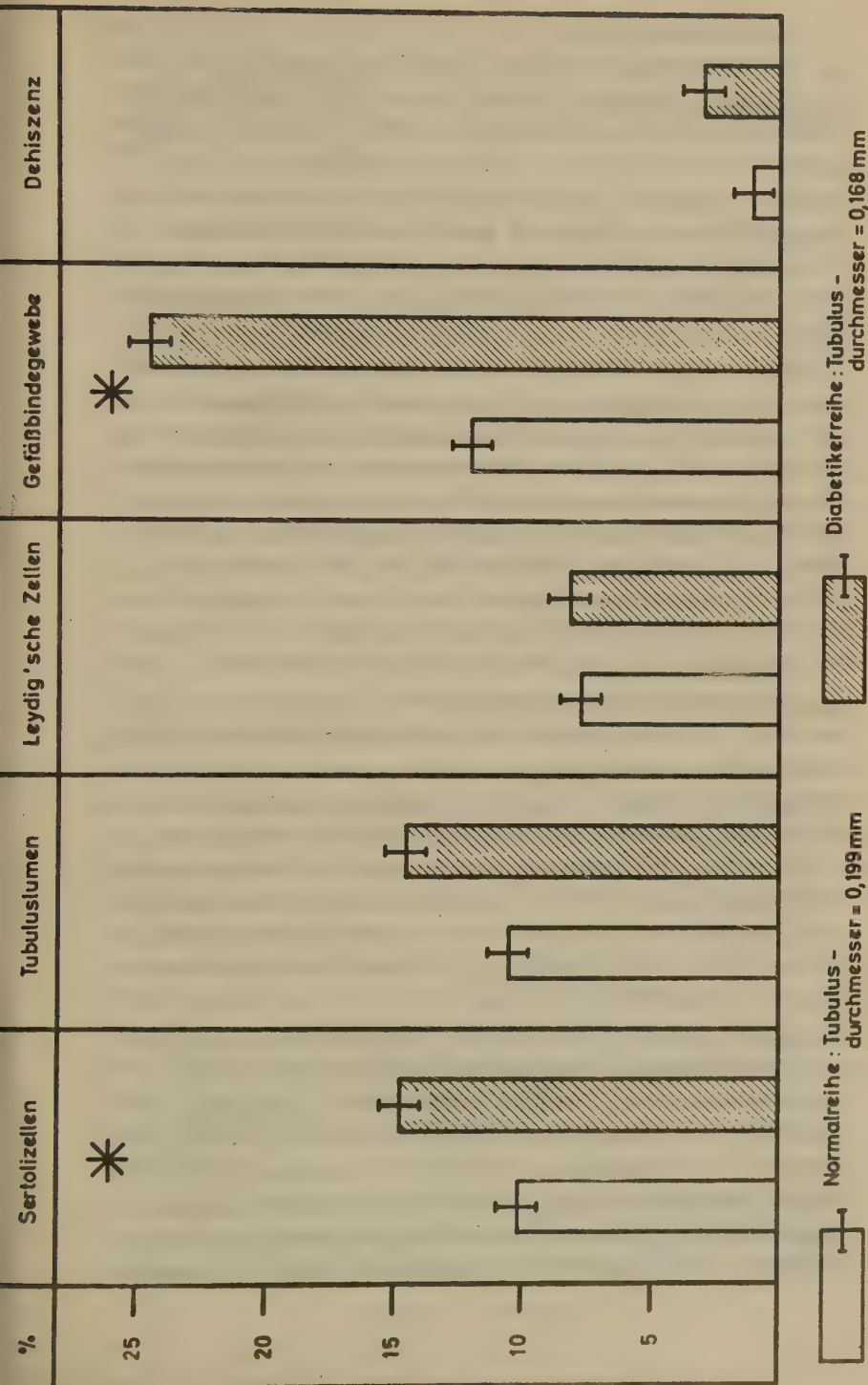


Abb.9: Starke Reifungshemmung (Patient Nr.8)

Mittelwerte und Streuung von 10 Zellanteilen,
 die in der Normal - und Diabetikerreihe bestimmt wurden (n. Tabelle 4)





C. Diskussion

Die Untersuchungen von Schöffling (1960 und 1963), Montenero und Donatone (1962), sowie Rubin und Babbott (1958) haben gezeigt, daß bei 50 % der Diabetiker eine Keimdrüsenunterfunktion, zunächst erkennbar an der Impotenz, besteht. Die Untersuchungen bei diesen Fällen ergaben u.a. neben der Gonadotropinverminderung eine defekte Spermatogenese und eine Verdickung der Wand der Tubuli contorti (Schöffling, 1960; Bergqvist, 1954).

In dieser Arbeit wurde mit dem Zeiss'schen Integrationsokular I nach Hennig das Hodengewebe von 10 Diabetikern, bei denen die Keimdrüsenunterfunktion klinisch gesichert war, quantitativ ausgewertet. Da Untersuchungen von Hodengewebe mit dem Zeiss'schen Integrationsokular I bisher nicht in der Weise durchgeführt worden waren, daß zehn Einzelkomponenten am Hodengewebe gezählt wurden, erwies es sich als notwendig, eine Normalreihe aufzustellen. Hierzu untersuchten wir ebenso wie Fazzari (1956) nur Fälle mit plötzlichem Tod.

Schuchardt (1961) teilte für den "Normalhoden" mit, daß der Hoden des Menschen wie folgt eingeteilt werden kann: Kanälcheninnenraum 78,2 %, Tunica propria 7,2 % und intertubuläres Gewebe 14,6 %; er hatte diese Werte mit dem Leitz'schen Integrationsokular an Biopsiematerial ermittelt. Mit diesen Resultaten stimmen die Werte unserer Normalreihe (obere Hälfte der Tabelle 1) weitgehend überein. Der Flächenanteil der Tunica propria ist mit 8,6 % gering größer und derjenige des Gesamtzwischengewebes mit 12,8 % gering kleiner.

Die Tunica propria, der Ort des Stoffwechselaustausches zwischen Kanälcheninnenraum und Zwischengewebe, ist fibrillenreicher als das Zwischengewebe (Rolshoven, 1937). Dieser Umstand erklärt den geringen Unterschied der Zahlenwerte. Die beginnende Autolyse bei unseren Fällen führte wahrscheinlich an der fibrillenreicheren Tunica propria zu stärkerer Verquellung und damit zur Vergrößerung des Flächenanteils gegenüber dem Zwischengewebe.

Der Außendurchmesser der Tubuli contorti unserer Normalreihe betrug 0,199 mm. Er wurde mit einem Mikrometer gemessen, das an der Thoma-Zählkammer geeicht war. Er stimmt mit dem von Schuchardt ermittelten Wert von 0,193 mm überein.

Tabelle 1 zeigt in der unteren Hälfte die Werte der Diabetikerreihe. Wir finden beim Vergleich mit den Normalhoden, daß bei der Diabetikerreihe der Flächenanteil für den Kanälcheninnenraum vermindert ist, während der Flächenanteil der Tunica propria und des Gesamtzwischengewebes (intertubuläres Gewebe) vermehrt sind.

Die Vermehrung des Flächenanteils der Tunica propria ist auf eine echte Zunahme der Fibrillen der Tunica zurückzuführen. Die Wand der Samenkanälchen bei den Diabetikern ist also dicker als normal. Der Flächenanteil des Kanälcheninnenraumes hat abgenommen. Das Ergebnis wird durch die Messung des äußeren Durchmessers bestätigt. Denn trotz der Wandverdickung der Kanälchen beträgt der mittlere Außendurchmesser bei der Diabetikerreihe nur noch 0,168 mm. Schuchardt (1961) fand beim hypogonadotropen Hypogonadismus einen mittleren Außendurchmesser von 0,161 mm.

Das Zwischengewebe ist in seinem Flächenanteil gegenüber der Normalreihe fast verdoppelt, wie vor allem der Vergleich der Mittelwerte (Tabelle 5) ergibt. Die Veränderungen sind sämtlich statistisch signifikant. Die Zunahme des Flächenanteils des Zwischengewebes ist zum Teil freilich auch durch das Alter der zehn Diabetiker (Tabelle 6) bedingt. Schuchardt (1961) fand bei Konstanz des mittleren Durchmessers der Samenkanälchen eine "mit fortschreitendem Alter ständige Zunahme des Zwischengewebes (relativ und absolut)". Er brachte diese Zunahme des Zwischengewebes mit einer Vermehrung des Bindegewebes in den intertubulären Räumen in Zusammenhang.

In Tabelle 2 finden sich die Ergebnisse, die cum grano salis als Normalwerte gelten müssen, da ähnliche Untersuchungen in der Literatur nicht vorliegen.

Die Spermatozyten I. Ordnung sind in der Keimreihe am häufigsten vertreten. Nach dem Umfang ihrer Flächenanteile geordnet folgen dann die Spermatogonien, die Spermatiden und die Spermien der verschiedenen Differenzierungsgrade. Den kleinsten Anteil am Keimspithel haben die Spermatozyten II. Ordnung.

Die Tabelle 3 enthält die Zahlen der Diabetikerreihe in der gleichen Einteilung. Sie läßt erkennen, daß auf allen Stufen der Spermatogenese die Volumanteile herabgesetzt sind. (Hypospermatogenese oder Spermatogenesehemmung). Außerdem ist noch ein allerdings nicht vollständiger Spermatogenesestopp zu erkennen. Infolgedessen ist der Flächenanteil der Spermatiden im Vergleich zur Normalreihe um die Hälfte und der der Spermien um Dreiviertel vermindert.

Man kann das auch prozentual ausdrücken. Wenn man die Werte (Tabelle 4) der Vergleichs- oder Normalreihe gleich 100 % setzt, so sieht man, daß bei der Diabetikerreihe die Anteile der Spermatogonien nur 60 % der Norm, die der Spermatozyten nur 70 %, die der Spermatiden aber nur noch 50 % und die der Spermien 25 % der Norm betragen und der Anteil des Gefäßbindegewebes über 200 % zugenommen hat.

In Tabelle 4 und 5 sind Mittelwerte und Streuung der Untersuchungsergebnisse zusammengestellt. Die ermittelten Unterschiede sind bis auf die der Leydig-Zellen, der Spermatozyten II. Ordnung, der Dehiszenzen und des Lumens signifikant.

Beim weiteren Vergleich der Werte in Tabelle 4 fällt noch auf, daß sich die beiden Werte für die Leydig-Zellen anscheinend wie 1 : 1 verhalten; hierauf wird später noch eingegangen. Die Sertoli-Zellen verhalten sich bis zum Keimepithel wie 1 : 6 in der Normalreihe und in der Diabetikerreihe wie 1 : 2. Nach Gilbert-Dreyfuss (1956) verhalten sich die Sertoli-Zellen zum Keimepithel im Normalhoden wie 1 : 5. Es handelt sich bei der Verschiebung des Verhältnisses Sertoli-Zellen zu Keimepithel bei den Diabetikern hauptsächlich um

eine relative Veränderung, zudem ist sie gering auch durch die Zählmethode, wie oben erläutert, bedingt.

Die von uns nachgewiesene Hypospermatogenese des Diabetikers scheint eine Mittelstellung zwischen dem "early spermatogenic or spermatocystic arrest" und dem "late spermatogenic or spermatid arrest" (Roosen-Runge, 1957) einzunehmen. Roosen-Runge arbeitete mit der Chalkley'schen Methode und untersuchte andere Kranke. Daher ist ein sicherer Vergleich allerdings nicht möglich. Seine Angabe für den Volumanteil des normalen Keimepithels steht mit 32 % im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Autoren (Slotopolsky und Schinz, 1925; Stieve, 1930; Schuchardt, 1961). Wir ermittelten beim normalen Hoden einen Volumanteil von etwa 55 bis 60 % und stehen damit mit den letztgenannten Autoren in Übereinstimmung.

Zum "beginnenden Spermatogenesestopp" auf der Stufe der Spermatozyten I. Ordnung stellte Tonutti (1961) fest, daß die basalen Anteile der Spermatogenese, das heißt die Spermatogonienteilungen und Spermatozytenbildung im Prinzip autonom sind und "auch ohne Gonadotropin noch nach lange zurückliegender Hypophysektomie erfolgen".

Unsere Ergebnisse zeigen eine Spermatogenesestörung auf der Stufe der Spermatozyten I. Ordnung. Die Volumanteile der nächsten Stufen sind daher erheblich vermindert. Es ist also wahrscheinlich nicht die Spermatozytenbildung gestört, sondern die Spermatozytenweiterbildung oder -ausdifferenzierung und die Reifeteilung.

Maroulis (1962) fand als Anfangsstadium der Spermatogenesestörung bei 50 Hoden von 25 - 40jährigen, die plötzlich, meist durch Unfall verstorben waren, eine abnorme Spindelbildung und einen perinukleären Hof in den Spermatozyten I. Ordnung. Dieser Befund läßt daran denken, daß die Spermatogenese auf dieser Stufe besonders empfindlich ist. Auch nach Weyeneth (1954) ist der Stillstand der Spermatogenese am häufigsten auf der Stufe der Spermatozyten I. Ordnung anzutreffen.

Stieve (1930) beschrieb bei seinen Untersuchungen über den Spermatogenesestopp einen "ersten Zwischenzustand", bei dem alle Spermatiden aus der Epithelreihe verschwunden sind, sowie "einen Frühzustand", bei dem die vorhandenen Spermatiden zugrunde gehen und sich nicht zu Spermien differenzieren. Vergleichen wir unsere Ergebnisse mit diesen Untersuchungen, so scheint wiederum eine Mittelstellung zwischen den beiden von Stieve beschriebenen Zuständen vorzuliegen. Die Spermatiden sind zwar in unserer Untersuchung nicht alle aus der Epithelreihe verschwunden, aber doch um die Hälfte des Volumanteils beim Normalen vermindert. Der Volumanteil der Spermien ist sogar bis auf ein Viertel des Normalwertes reduziert.

Unsere Untersuchungen am Keimepithel des Diabetikerhodens haben also gezeigt, daß bei diesen Kranken eine Hypospermatogenese mit unvollständigem Spermatogenesestopp besteht. Die Veränderungen nehmen eine Mittelstellung zwischen dem "early spermatogenic or spermatocystic arrest" und dem "late spermatogenic or spermatid arrest" (Roosen-Runge, 1957) bzw. dem "ersten Zwischenzustand" und "dem Frühzustand" Stieves (1930) ein. Die von der Gonadotropinproduktion wahrscheinlich unabhängige Spermatogonien- und Spermatozyten I. Ordnung - Bildung läuft in besserer Form ab als die Entwicklung der weiteren Stadien, ist jedoch auch vermindert.

Aus dieser Beobachtung kann schon mit Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, daß die Störung der Spermatogenese bei unseren Kranken hypophysär bedingt ist. Die Untersuchung des Gesamthodens, auf die jetzt einzugehen ist, geben uns weitere Aufschlüsse für diese Annahme.

Die Verminderung der Leydig-Zellen wird als weiterer wichtiger Hinweis für den hypogonadotropen Hypogonadismus gerechnet.

Wir haben im "gesunden" Hoden einen Volumanteil der Leydig-Zellen von 8 % gefunden. Dieser Wert ist niedriger als die Ergebnisse anderer Untersuchungen. Slo-topolsky und Schinz (1925) gaben einen Wert von 10 % an und Stieve (1930) ermittelte in seinem großen Sektionsmaterial einen Volumanteil von 12 % . Das Untersuchungsmaterial Stieves dürfte sich von unseren Beobachtungen insofern unterscheiden, als daß es in seiner Zusammensetzung nicht homogen ist und das Hodengewebe postmortal nicht sofort fixiert wurde, Der Wert für den Volumanteil der Leydig-Zellen beim Normalen dürfte trotzdem aufgrund dieser großen Untersuchungsreihe mit größerer Wahrscheinlichkeit zwischen 10 und 12 % liegen.

Unser Wert für den Volumanteil der Leydig-Zellen in beiden Reihen ist so niedrig, daß methodische Fehler bei der Untersuchung möglich scheinen. Es ist für diese relativ niedrigen Volumanteile wie die der Leydig-Zellen zum Beispiel die Auswertung von nur 25 Einstellungen mit dem Integrationsokular nicht ausreichend. Hier müssen mehr Okulareinstellungen ausgewertet werden und zur genaueren Bestimmung des Volumanteils das Nomogramm II und damit der "relative Fehler" zugrunde gelegt werden. Um hierbei den Fehler etwa bei ± 3 % zu halten, hätten im Falle der Leydig-Zellen anstelle der 25 Integrationsokulareinstellungen 140 - 200 ausgewertet werden müssen.

Zwischen den Volumanteile der Leydigzellen beider Untersuchungsreihen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (Tab. 4). Doch fällt bei der Betrachtung der Werte in Tabelle 3 unter Berücksichtigung eines normalen Volumanteiles der Leydig-Zellen von 10 - 12 % auf, daß von den zehn Diabetikern sieben eine Verminderung der Leydigzellen aufweisen.

Der Befund eines annähernd normalen Volumanteiles sagt allerdings noch nichts über den Funktionszustand der Leydig-Zellen aus. Hierzu muß auch die nachgewiesene

Spermatogenesestörung, sowie das klinische und endokrinologische Bild (Tab.6) berücksichtigt werden.- (So haben Dupré et al. bemerkenswerterweise kürzlich (1964) den Testosteronspiegel aus dem Venenblut der Vena spermatica bestimmt und zum Beispiel beim Klinefelter Syndrom bei vermehrter und sogar bekanntlich überaus stark erhöhter Zahl der "Leydigzellen" eine signifikante Verminderung des Testosteronspiegels vorgefunden) .

Unter diesen Gesichtspunkten ist die Zugehörigkeit von mindestens sieben der zehn Diabetikern zur Gruppe der an sekundärem, d.h. hypophysärem Hypogonadismus Erkrankten sehr wahrscheinlich. Bei einem weiteren Kranken ist die Zuordnung ebenfalls möglich, obwohl die Leydig-Zellzahl im unteren Normbereich liegt (Nr. 4 der Tab.3). Zu den verbleibenden beiden Fällen (Nr. 2 und 3 der Tabelle) ist festzustellen, daß die Klärung nicht möglich ist, da bei nur leichten Hodenveränderungen die Differentialdiagnose zwischen primärem und sekundärem Hypogonadismus unmöglich sein kann.

Weyeneth (1954) führte in seinen Untersuchungen den Diabetes m. bei den Krankheiten an, bei denen der Hoden -bei noch normalen oder herabgesetzten Gonadotropinwerten- schwere Störungen an den Hodenkanälchen zeigte, während "die Leydig-Zellen mindestens anfangs noch unverändert" schienen. Bei Störungen der Adenohypophyse fand er dagegen im Hoden meist neben einer "allgemeinen Atrophie der Samenelemente" und einer Verdickung der Tunica propria auch eine Abnahme der Leydig-Zellen. Auch Berblinger (1934) wies bei hypophysär bedingten Hypoplasien der männlichen Keimdrüsen Verminderungen der Zwischenzellen nach. Diese Ergebnisse, das muß festgehalten werden, beruhen allerdings nur auf qualitativen Beurteilungen und sind nicht mit einem histiometrischen Verfahren ermittelt worden. Schöffling (1960) hatte bei der qualitativen Auswertung auch den Eindruck gewonnen, daß^{bei} der Mehrzahl der zehn Diabetiker der Anteil der Leydig-Zellen vermindert sei, eine Feststellung, die quantitativ durch diese Untersuchung fast ganz bestätigt werden konnte.

Die bei den Diabetikern vorgefundene Verbreiterung des Zwischengewebes ist auf eine absolute Zunahme zurückzuführen. Sie unterscheidet sich in dieser Hinsicht vom primären Hypogonadismus. Aus unserer Untersuchung geht nicht hervor, welche Gewebsanteile des Zwischengewebes an der absoluten Verbreiterung beteiligt sind. Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen fand Schuchardt (1961) bei Unterfunktion der Hypophyse einen Schwund des Zwischengewebes. Hingegen fand er, daß mit zunehmendem Alter normalerweise der Flächenanteil für das Zwischengewebe zunimmt.

Dieser Befund darf für unsere Diabetikerreihe berücksichtigt werden. Reine Altersveränderungen am Hodengewebe allerdings, die nach dem 50. Lebensjahr häufiger vorkommen (Spangaro, 1902; Tonutti, 1960), können bei unseren Fällen kaum eine Rolle spielen, da die zehn Patienten jünger waren.

Ein weiteres und, wie wir meinen, wichtiges Kriterium bestätigt unsere Diagnose des sekundären, hypogonadotropen Krankheitsbildes zusätzlich. Unsere Gewebsschnitte weisen keine stärkeren Fibrosen, Sklerosen und Hyalinosen im Gefäßbindegewebe auf. Diese degenerativen Veränderungen, die freilich bei der Histiotrie nicht klar zum Ausdruck kommen können, da nicht jedes nur mögliche Zellelement getrennt erfaßt wurde, sind neben der Leydig-Zellvermehrung und Spermatogenesestörung die besonders typischen Veränderungen des primären, hypergonadotropen Keimdrüsenschadens im Gegensatz zum sekundären mit, wie betont werden muß, vermindertem aber nicht totalem Ausfall der Gonadotropinausscheidung. Wir konnten niemals derartige Veränderungen nachweisen. Lediglich die Tunica propria war bei einem Teil der Fälle verdickt. Diese Veränderung ist jedoch nach den Untersuchungen Tonuttis (1960) keinesfalls den erwähnten degenerativen Veränderungen des primären Hypogonadismus zuzuordnen. Sie ist, wie zahlreiche Experimente erwiesen haben, vielmehr die Folge des Testosteronmangels,

der ja für unsere Fälle erwiesen war.

Unsere quantitativen Messungen am Hoden des Diabetikers haben einmal gezeigt, auf welcher Stufe der Spermatogenese die hypophysär bedingte Störung direkt eingreift. Der Angriffspunkt liegt bei den Spermatozyten I. Ordnung. Daher fallen die Volumanteile der weiteren Spermatogenese-Stufen erheblich ab. Andererseits ergaben die Untersuchungen, daß schon der Anteil der Spermatogonien vermindert ist. Also sind auch die untersten Zellagen trotz ihrer relativen Autonomie in den krankhaften Prozeß mit einbezogen.

Abschließend kann damit festgestellt werden, daß die Untersuchungen gezeigt haben, daß es mit Hilfe eines objektiven quantitativen Meßverfahrens möglich ist, die Kriterien der histologischen Hodenveränderungen beim Diabetiker mit Hypogonadismus zu erarbeiten. Die klinischen Untersuchungen Schöfflings (1960) hatten gezeigt, daß die Störungen die Folge einer mangelhaften hypophysären Gonadotropinproduktion sind, die beim Diabetiker zu irgend einem Zeitpunkt nach Manifestation der Stoffwechselkrankheit auftreten kann. Die früheren histologischen Untersuchungen Schöfflings bestätigten die klinischen Beobachtungen. Sie konnten durch unsere quantitativen Messungen weiter gestützt werden. Das histologische Bild beim Hypogonadismus des Zuckerkranken ist durch eine stationäre Hypospermatogenese mit partiellem Spermatogenesestopp bei **Verbreiterung** der Tunica propria und absoluter Vergrößerung des Zwischengewebes mit nicht vermehrter, sondern eher verminderter Zahl der Leydigzellen charakterisiert. Im Hoden dieser Kranken fehlen typische degenerative Veränderungen, die beim primären, hypergonadotropen Hypogonadismus neben der Leydig-Zellvermehrung regelmäßig angetroffen werden.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die quantitativen Verhältnisse des Hodengewebes bei zehn Diabetikern mit Keimdrusenunterfunktion histiometrisch gemessen und mit den gleichfalls ermittelten quantitativen Verhältnissen bei zehn Gesunden verglichen.

Hierbei wurde das Zeiss'sche Integrationsokulär I angewandt, das eine Weiterentwicklung und Rationalisierung des Punktzählverfahrens durch Hennig darstellt, bei dessen Anwendung der histologische Schnitt in der optischen Untersuchungsebene mit funfundzwanzig mathematisch verteilten Testpunkten überdeckt ist.

In einem ersten Untersuchungsgang wurden die relativen Volumanteile von je drei Einzelkomponenten des Gesamtkollektivs Hodengewebe ermittelt. In einem zweiten Untersuchungsgang wurden zehn Einzelkomponenten unterschieden und ihre relativen Volumanteile bestimmt. Die quantitativen Zahlen der ersten und zweiten Untersuchung sind unserem Wissen nach bis auf die der drei Einzelkomponenten bei der Normalreihe (Tab. 1) die erste entsprechende Mitteilung in der Literatur.

Es wurden für "Kanälcheninnenraum", "Tunica propria" und "Gesamtwischengewebe" folgende Werte ermittelt: $78,6 \pm 0,88$; $8,6 \pm 0,57$ und $12,8 \pm 0,56$ für die Normalreihe und folgende Werte für die Diabetikerreihe: $63,5 \pm 1,2$; $12,2 \pm 0,8$ und $24,4 \pm 1,63$.

In der zweiten Untersuchung wurden für "Sertolizellen", "Spermatogonien", "Spermatozyten I. Ordnung", "Spermatozyten II. Ordnung", "Spermatiden", "Spermien", "Gefäßbindegewebe", "Leydigzellen", "Tubuluslumen" und "Dehiscenzen" die folgenden Prozentzahlen gefunden: $10,2 \pm 0,34$; $15,6 \pm 0,57$; $20,2 \pm 0,51$; $2,2 \pm 0,22$; $12,6 \pm 0,5$; $8,1 \pm 0,54$; $11,9 \pm 0,61$; $7,8 \pm 0,34$;

$10,5 \pm 1,17$; $1,0 \pm 0,22$ % für die Normalreihe und für die Diabetikerreihe:

$14,8 \pm 1,05$; $10,3 \pm 0,59$; $14,1 \pm 1,42$; $2,4 \pm 0,22$;
 $6,4 \pm 0,76$; $2,0 \pm 0,47$; $24,6 \pm 1,17$; $8,1 \pm 0,71$;
 $14,5 \pm 1,42$ und $3,0 \pm 1,15$ % .

Diese Werte für die prozentualen Volumanteile sind alle signifikant mit Ausnahme der Werte für die Spermatozyten II. Ordnung, für die Tubuluslumina, die Dehizenzen und der Werte für die Leydig-Zellen. Der subjektive Fehler betrug bei der Messung etwa ± 2 % in der Normalreihe und ± 4 % in der Diabetikerreihe; der objektive, absolute Fehler lag meistens unter 1 % .

Im Zusammenhang mit den Schwierigkeiten, die das aufstellen der Normalreihe bot, wurde auch die Frage des "normalen" Hodengewebes besprochen. In der Diskussion wurde das zahlenmäßig erfasste Ausmaß der histologischen Veränderungen bei den Diabetikern unter dem Gesichtspunkt geprüft, ob es dem Bild des sekundären hypogonadotropen Hypogonadismus entspricht und sich vom Bild des primären hypergonadotropen Hypogonadismus deutlich unterscheidet. Diese Frage wurde unter Berücksichtigung der verminderten, aber nicht total ausgefallenen Gonadotropinausscheidung bejaht mit der Einschränkung, daß sehr frühe und sehr fortgeschrittene Fälle von postpubertärem Hypogonadismus sich wahrscheinlich im Hodenbiopsiebild so ähnlich sein können, daß sie allein nach dem histologischen Bild nicht hinreichend differenziert werden können.

Das histologische Bild bei zehn Diabetiker-Hodenbiopsien ergab eine Verbreiterung der Tunica propria und Vergrößerung des Flächenanteils für das weitere Zwischengewebe bei nicht vermehrter Zahl der Leydig-Zellen und außerdem eine stationäre Hypospermatogenese mit partiellem Spermatogenesestopp. Die quantitativen Ermittlungen bestätigen damit die qualitative Beurtei-

lung des von Schöffling bioptisch entnommenen und in einer umfassenderen Untersuchungsreihe bereits qualitativ beschriebenen Hodengewebes von Diabetikern mit Keimdrüsenunterfunktion. Ein Unterschied fand sich in der Einschätzung des Flächenanteils der Leydigzellen gegenüber den histiometrisch gefundenen Werten der Flächenanteile; der Anteil der Leydigzellen wurde in der größeren Untersuchungsreihe bei den daraus ausgewählten zehn Diabetiker-Hodenbiopsien öfters als vermindert angesehen, als die quantitative Messung ergeben hat.

Die Resultate der histiometrischen Untersuchung am Diabetikerhoden wurden diskutiert und den Untersuchungen anderer Autoren bei hypophysären Hypogonadismus-Fällen gegenübergestellt.

Tabelle 1

Vergleichende histiometrische Bestimmung der prozentualen Verteilung von Kanälcheninnenraum, Tunica propria, Gesamtwischengewebe und äußeren Kanälchendurchmesser bei je 10 Normal- und Diabetiker Hoden

Gruppe	Hoden-Nr.	Kanälchen=Innenraum	Tunica propria	Gesamtwischen=Gewebe	äußerer Durchmesser
Normal-Hoden	I	77,5 %	11,6 %	10,9 %	0,193 mm
	II	78,6 %	8,0 %	13,5 %	0,199 mm
	III	81,2 %	7,8 %	11,0 %	0,206 mm
	IV	77,6 %	8,3 %	14,1 %	0,190 mm
	V	80,0 %	8,0 %	12,0 %	0,208 mm
	VI	79,0 %	8,0 %	13,0 %	0,215 mm
	VII	82,9 %	5,8 %	11,3 %	0,198 mm
	VIII	80,5 %	8,2 %	11,3 %	0,190 mm
	IX	73,2 %	11,8 %	15,0 %	0,188 mm
	X	77,0 %	7,5 %	15,5 %	0,200 mm
Diabetiker - Hoden	1	64,7 %	10,2 %	24,1 %	0,178 mm
	2	60,5 %	13,8 %	25,7 %	0,188 mm
	3	67,5 %	12,8 %	19,7 %	0,199 mm

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Gruppe	Hoden- Nr.	Kanalchenin= nenraum	Tunica pro= pria	Gesamtzwischen= gewebe	äußerer Durch= messer
Diabeti= ker-Hoden	4	69,2 %	13,2 %	17,6 %	0,177 mm
	5	69,2 %	12,2 %	18,8 %	0,176 mm
	6	61,7 %	16,2 %	22,1 %	0,167 mm
	7	62,7 %	10,7 %	26,6 %	0,156 mm
	8	59,0 %	15,4 %	25,6 %	0,139 mm
	9	57,6 %	8,4 %	34,0 %	0,158 mm
	10	62,5 %	9,4 %	30,2 %	0,145 mm

Gesamtzwischenegewebe = Gefäßbindegewebe plus Leydig'sche Zellen, aber ohne Tunica propria

Tabelle 2

Histometrische Bestimmung der prozentualen Verteilung der verschiedenen Zellelemente im Normalhoden

Hoden Nr.	Gefäß-Bin- degewebe	Lumen	Sertoli- zellen	Spermato- gonien	Spermato- cyte I und II	Spermati- de	Spermien	Leydig- zellen	Dehiscenz
I	11,0 %	9,9 %	9,6 %	16,0 %	17,5 %	3,3 %	15,3 %	9,0 %	0,3 %
II	11,5 %	10,5 %	8,6 %	15,0 %	19,7 %	2,0 %	14,9 %	8,8 %	1,2 %
III	10,8 %	4,6 %	10,0 %	17,0 %	22,0 %	2,5 %	13,0 %	10,9 %	1,5 %
IV	10,5 %	12,0 %	10,4 %	16,6 %	20,0 %	1,5 %	12,0 %	8,0 %	0,3 %
V	12,1 %	12,9 %	9,2 %	14,2 %	20,0 %	2,5 %	11,9 %	6,4 %	2,2 %
VI	12,0 %	11,0 %	12,0 %	16,9 %	19,2 %	1,3 %	11,1 %	8,2 %	0,4 %
VII	8,4 %	8,3 %	10,3 %	18,0 %	24,0 %	2,6 %	10,5 %	10,0 %	0,6 %
VIII	11,7 %	19,0 %	18,0 %	12,7 %	19,0 %	1,0 %	11,0 %	5,4 %	2,5 %
IX	16,0 %	8,5 %	10,0 %	13,5 %	20,6 %	2,5 %	13,0 %	6,5 %	0,8 %
X	14,8 %	8,0 %	10,1 %	15,7 %	19,5 %	2,4 %	13,2 %	7,9 %	0,3 %

Gefäß-Binderewebe umfaßt hier auch den Anteil von der Tunica propria, aber ohne Leydig'sche Z.

Tabelle 2

Histometrische Bestimmung der prozentualen Verteilung
der verschiedenen Zellelemente im Diabetschaden

Hoden Nr.	Gefäß-Bin- degewebe	Lumen	Sertoli- zellen	Spermato- gonien	Spermato- cyten I und II	Spermati- de	Spermien	Leydig- zellen	Dehiscenz	
1	25,8 %	21,5 %	17,7 %	7,1 %	11,0 %	2,3 %	5,3 %	1,2 %	8,0 %	0,1 %
2	27,0 %	13,0 %	16,0 %	10,0 %	18,0 %	2,5 %	3,0 %	0,6 %	11,0 %	0,3 %
3	15,7 %	9,2 %	15,7 %	12,6 %	19,8 %	3,0 %	9,2 %	1,3 %	12,0 %	2,0 %
4	23,0 %	11,4 %	12,1 %	13,0 %	16,4 %	2,9 %	8,2 %	1,5 %	10,0 %	1,4 %
5	23,0 %	15,0 %	20,0 %	8,0 %	13,0 %	3,0 %	8,0 %	2,0 %	7,5 %	0,6 %
6	20,5 %	15,7 %	17,3 %	10,6 %	15,3 %	3,3 %	5,3 %	0,8 %	9,0 %	1,5 %
7	23,0 %	8,0 %	9,0 %	12,8 %	20,1 %	1,7 %	10,5 %	5,7 %	7,0 %	2,5 %
8	32,0 %	16,0 %	16,0 %	9,6 %	8,7 %	1,7 %	5,2 %	2,4 %	6,0 %	2,5 %
9	30,0 %	14,0 %	12,0 %	10,6 %	9,5 %	1,9 %	5,2 %	1,7 %	5,0 %	10,3 %
10	26,0 %	21,3 %	12,2 %	8,7 %	8,8 %	1,5 %	4,3 %	3,2 %	5,4 %	9,3 %

Tabelle 4

Mittelwerte der prozentualen Verteilung der Gewebsanteile des Hodens der Normal- und der Diabetikerreihe

	G e s u n d e		D i a b e t i k e r		t_{diff}	P
	M	± sm	M	± sm		
Spermatogonien	15,6	± 0,57	10,3	± 0,59	6,6	< 0,001
Sertolizellen	10,2	± 0,34	14,8	± 1,05	4,8	< 0,001
Spermatocyten I	20,2	± 0,51	14,1	± 1,42	4,1	< 0,001
Spermatocyten II	2,2	± 0,22	2,4	± 0,22	0,6	> 0,05
Spermatischen	12,6	± 0,50	6,4	± 0,76	6,6	< 0,001
Spermien	8,1	± 0,54	2,0	± 0,47	8,5	< 0,001
Gefäßbindegewebe	11,9	± 0,61	24,6	± 1,17	7,7	< 0,001
Leydig'sche Zellen	7,8	± 0,34	8,1	± 0,71	0,3	> 0,05
Tubuluslumen °	10,5	± 1,17	14,5	± 1,42	2,1	> 0,05
Dehnsenzen °°	1,0	± 0,22	3,0	± 1,15	1,7	> 0,05

Tabelle 4 (Fortsetzung), Fußnoten:

- o betr.: Freies Lumen und abgestoßene Zellen
 oo betr.: Durch Abhebung des Samenepithels infolge
 Schrumpfung entstandene Spalten

Tabelle 5

Mittelwerte der prozentualen Verteilung des Kanälchen=
innenraumes, der Tunica propria und des Gesamtzwischen=
gewebes der Normal- und der Diabetikerreihe (Tabelle 1)

	G e s u n d e			D i a b e t i k e r			t _{diff}	P
	M	±	sm	M	±	sm		
Kanälcheninnen = raum	78,6	±	0,88	63,5	±	1,29	9,6	<0,001
Tunica propria	8,6	±	0,57	12,2	±	0,80	3,8	<0,001
Gesamtzwischenge=webe	12,8	±	0,56	24,4	±	1,63	6,7	<0,001

Tabelle 6

Anamnestiche und endokrinologische Angaben zu den 10 Fällen der Diabetikerreihe

Pall Nr.:	Alter :	Sexualstörung im Alter von :	D.m.manifest im Alter von:	Insulin IE/die:	Gonadotropin= ne MUE :	17-Ketosteroides:
1	56	52	27	52	<8	21,5
2	41	37	36	60	<8	16,4
3	49	39	24	48	<8	15,0
4	47	47	43	28	<16	31,2
5	42	30	30	40	<8	—
6	39	32	26	40	<8	26,3
7	40	32	27	40	<8	26,0
8	54	38	37	72	nicht bestimmbar	14,2
9	34	29	17	48	<8	32,4
10	23	20	5	60	<8	14,8

VIII. Literaturverzeichnis

- | | |
|---|---|
| Babbott, D.,
A. Rubin, S.J.
Ginsburg | The reproductive characteristics of
diabetic men
Diabetes 7 : 33, 1958 |
| de la Balze, F.A.,
und Mitarbeiter | Elastic fibres in the tunica propria
of normal and pathologic human testis
J.Clin.Endocrin. 12 : 1426, 1952 |
| de la Balze, F.A.,
R.E. Mancini, G.
Bur, J. Irazu | Morphologic and histochemical changes
produced by estrogens on adult human
testes
Fertil.and Steril. 5 : 421, 1954 |
| Bargmann, W. | Histologie und mikroskop. Anatomie des
Menschen
Stuttgart II. Aufl. 1956 |
| Bataille, J.P. | Le testicule endocrine du diabétique
impuissant - Extraï de la revue
Le Diabète 7 , Okt.: 283, 1963 |
| Belonoschkin, B. | Zeugung beim Menschen im Lichte der
Spermatozoenlehre
Stockholm 1949 |
| Belonoschkin, B. | Psychosomatic factors and matrimonial
infertility
Internat.J.Fertil. 7 : 29, 1962 |
| Berblinger, W. | Hypophysenveränderungen bei schweren
Atrophien und Fibrosen der Hoden
Endokrinologie 14 : 73, 1934 |
| Berg | "Eine Modifikation der Ziehl-Neelsen
"Färbung" zitiert nach: Ref.Ber.
Path. 20 : 373, aus :
Amer.J.Clin.Path. 23 : 513, 1953 |
| Bergqvist, N. | The gonadal function in male diabetics
Acta Endocrin. Sup. 18 : 3, 1954 |
| Boeminghaus, H.,
H.Z. Klosterhalfen | Zur Fertilität des Mannes
Z. Urologie 51 : 249, 1958 |
| Branca | zitiert nach: Slotopolsky u. Schinz,
1925 |
| Brilmayer, H. | Hypophysektomie bei Karzinomen, Diabe-
tes m. u. Hypertonie
Münch.Med.Wschr. 98 : 42, 1956 |
| Brilmayer, H., F.
Marguth, W. Müller | Das Mischtypadenom u. seine Abgrenzung
gegen den chromophoben Hypophysentu.
Acta neuroveget. 15 : 352, 1957 |

- Brown, P.S. Observations on a dithiocarbamoyl hydrazine as an inhibitor of pituitary gonadotrophic activity
J.Endocrin. 26: 425, 1963
- Bustamente, M. Experimentelle Untersuchungen über die Leistungen des Hypothalamus, bes.bezüglich der Geschlechtsreifung
Arch.f.Psychiatr. 115: 419, 1942
- Cantani, A. Der Diabetes mellitus-Klin. Vorträge Berlin
Deinicke's Verlag 1880
- Clayton et al. zitiert nach Dupré, J. - Clayton submitted his composition for publication to: Acta Endocrin. Copenhagen 1964
- Chalkley, H.W. Method for the quantitative morphologic analysis of tissue
J.Nat.Canc. 1: 4, 1943
- Cordes, H. Untersuchungen über den Einfluß acuter u. chron. Allgemeinerkrankungen auf die Testikel, spez. auf die Spermatogenese, sowie Beobachtungen über das Auftreten von Fett in den Hoden
Virchows Archiv 151: 402, 1898
- Daniel, P.M. et al. Extent of the infarct in the anterior lobe of the human pituitary gland after stalk section
Lancet 2: 1101, 1958
- Daniel, P.M. Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland
Lancet 2: 927, 1958
- Delesse zitiert nach Hennig, Krit. Beitr. zur Volumen- u. Oberfl.messung
- Dey, F.L. et al. Disturbances in reproductive functions caused by hypothalamic lesions in female guinea pigs
Am.J.of Physiol. 129: 39, 1940
- Ditzel, J. et al. Pituitary-adrenal function following hypophysectomy in man
Acta Endocrin. 45: 171, 1964
- Doepfmer, R. Die männliche Infertilität I und II
Med.Klinik 52/49: 2105, 45, 1957
- Dupré, J., et al. Preliminary observations on testosterone in testicular vein blood from abnormal human testes- DepChem.Path., St.Thomas Hosp., Med.School, London-ref: J.of Endocrin. 2: 164, 1964

- Eckles, N.E. Induction of lactation in the human female by pituitary stalk-section
Anat.Rec. 130: 295, 1958
- Falk, F. Zwei Fälle von allgemeiner Hämochromatose
Wien.Med.Wschr. 61: 1819, 1911
- Falta, W. Die Zuckerkrankheit
Berlin III¹Aufl. 1944
- Fazzari, C. Hodengewebe bei Selbstmord und beim Unfalltod- ref. in Ber.Path. 35: 180,
Minerva Medico Leg. 76: 147, 1956
- Federlin, K., E. Köster Der Einfluß verschiedener Fixierungsmittel auf die Kerngröße
Ffr.Zschrft.f.Path. 65: 493, 1954
- Ferner, H. Die Dissemination der Hodenzwischenzellen u.der Langhans'schen Inseln als funktionelles Prinzip für die Samenkanälchen u.das exokrine Pankreas
Z.mikr.anat.For. 63: 35, 1957
- Füller, H., E. Heinke Die Hodenbiopsie im Dienste der Fertilitätsuntersuchungen und ihre Technik
Münch.Med.Wschr. 97: 1310, 1955
- Getzoff, P.L. Emotional problems encountered in practice of urology
In: The psychological basis of medical practice
New York Hoeber 1963
- Giese, H. Die Sexualität des Menschen
Hdb. hrag. von H. Giese
Stuttgart 1955
- Gilbert-Dreyfuss, J.C. Savoie L'insuffisance testiculaire dans l'hémochromatose bronzée à propos des 14 cas
Bull.Soc.Méd.- Sem.hôp. Paris 30: 3527, 1954- 32: 6, 1956
- Greep, R.O. Architecture of the final common pathway to the adenohipophysis- Adenohipophysis vasculature
Fertil.Steril. 14: 153, 1963
- Greep, R.O., R.J. Barrnett The effect of pituitary stalk-section on the reproductive organs of female rats
Endocrin. 49: 172, 1951
- Grellety La virilité des diabétiques
Gaz.Gynéc, Paris 58 273, 1890
- Griesinger, W. Studien über Diabetes
Arch.f.Physiol.Heilkunde 3: 1, 1859

- Harrison, R.G. Functional importance of vascularization of testis and epididymis for maintenance of normal spermatogenesis Fertil.Steril. 3: 366, 1952
- Heller, C.G.,
W.O. Nelson Classification of male hypogonadism and discussion of pathologic physiology, diagnosis and treatment J.Clin.Endocr. 8: 345, 1948
- Hellmann, B.,
L. Jacobson,
I.B. Täljedal Endocrine activity of the testis in obese-hyperglycaemic mice Acta Endocr. 44: 20, 1963
- Hennig, A. Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie Zeiss Werkzsch. VI,30: 78, 1958
- Hoff, F.. Klinische Physiologie und Pathologie Stuttgart V.Aufl. 1957
- Hotchkiss, R.S. Fertility in man Philadelphia Lippincott 1944
- Johnson, S.G. The management of male hypogonadism A clinical-endocrinological synopsis Acta Endocr. Sup. 66, 1962
- Johnson, D.C.,
E. Witschi Response of x-irradiated and cryptorchid testes to endogenous gonadotrophins in parabiotic rats J.Endocr. 27: 193, 1963
- Joslin, E.P.,
H.F. Root, P.
White, A. Marble The treatment of diabetes mellitus Philadelphia Lea/Febiger-IX.A., 1952
- Jost, A. Recherches sur le contrôle hormonal de l'organogenèse sexuelle du lapin et remarques sur certaines malformations de l'appareil génital humain Gynéc.Obstétr., 49: 44, 1950
- Kimmig, J. Fertilität des Mannes und Fragen der künstlichen Insemination Sonderbd.Z.f.Urologie 1955/57
- Klebanow, D.,
J. MacLeod Semen quality and certain disturbances of reproduction in diabetic men Fertil.Steril 11,2: 255, 1960
- Koch, K. Zwischenzellen und Hodenatrophie Virchows Arch.Path.Anat. 202:376, 1910
- Koller, S. Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen III. Aufl. 1953

- Koller, S. Statistische Auswertungsmethoden, in: Rauen, Biochem. Taschenbuch 1956
- Krahn, H.P. et al. Studies of the effect of hydrocele upon scrotal temperature, pressure, and testicular morphology Fertil.Steril. 14: 226, 1963
- Kraus, E. Zur Pathogenese des Diabetes mellitus auf Grund morphologischer Untersuchungen der endokrinen Organe Virchows Arch.Path.Anat. 247: 1, 1923
- Kuhlmey, W. Sind Diabetes oder extrainsuläre Glykosenurien durch männliches Hormon zu beeinflussen? Dtsch.Med.Wschr. 65: 5, 1939
- Kyrle, J. Über die Hypoplasie der Hoden im Jugendalter u. ihre Bedeutung f. das weitere Schicksal der Keimdrüsen Wien.Klin.Wschr. 33: 185, 1920
- Labhart, A. Klinik der inneren Sekretion Berlin 1957
- Lane-Roberts et al. Sterility and impaired fertility London I.Aufl. 1939
- Lostroh, A.J. et al. Standardization of the biological activity of the human pituitary ICS-hormone in terms of human chorionic gonadotrophin J.Endocr. 26: 215, 1963
- MacLeod, J. Semen quality in one thousand men of known fertility and in eight hundred cases of infertile marriage Fertil.Steril 2: 115, 1951
- MacLeod, J., R.Z. Gold An analysis of human male fertility Internat.J.Fertil. 3: 382, 1958
- Maroulis, B. Disturbances of spermiocytogenesis in man Fertil.Steril. 13: 281, 1962
- Montenero, P., E. Donatone Diabète et activité sexuelle chez l'homme Le Diabète 10: 327, 1962
- Muschke, H.E. Histiometrische Untersuchungen am Rattenhoden nach Hypophysektomie und nach Gonadotropinzufuhr Endokrin. 30: 281, 1953
- Naunyn, B. Der Diabetes mellitus Wien Hölder 1906
- Nelson, W.O. Interpretation of testicular biopsy J.Amer.Med.Ass. 151: 449, 1953

- Nelson, W.O.,
Heller, C.G. Diseases of reproductive system
Ann.Rev.Med. 2: 179, 1951
- Nikolowski, W. Diagnostik und Therapie männlicher
Fertilitätsstörungen
D.Med.Welt I: 1130, 1961
- von Noorden, C. Die Zuckerkrankheit 1906
zitiert nach Schöffling, 1960
- von Noorden, C.,
S. Isaac Die Zuckerkrankheit
Berlin VIII.Aufl. 1928
- Nowakowski, H. Störungen der Keimdrüsenfunktion
beim Mann- in: Hdb., Die Sexualität
des Menschen, hrsg. von Giese, 1955
- Nowakowski, H. Zentrale Steuerung der Sexualfunk-
tionen. Die Keimdrüsen des Mannes
1.Symp.Dtsch.Ges.Endokr. 1953
Berlin Springer 1955
- Nowakowski, H. Die partielle Hypophysenvorderlap-
peninsuffizienz
Berlin 1957
- Nowakowski, H.,
C. Schirren Spermaplasmafructose und Leydig-
zellenfunktion beim Manne
Klin.Wschr. 34: 19, 1956
- Oberdisse, K. Die partielle Vorderlappeninsuffizienz
4.Symp.Dtsch.Ges.Endokr. 1956
Berlin Springer
- Oberndorfer, B. zitiert nach Schöffling, 1960, aus:
Henke-Lubarsch, Hdb. d.spez.path.
Anat.u.Histol. Bd.VI 1931
- Orthner, H. Anatomie und Physiologie der Steue-
rungsorgane der Sexualität, in: Hdb.,
Die Sexualität des Menschen, hrsg.Giese
- Rolshoven, F. Die funktionellen Strukturen des Hoden-
bindegewebes, in: Jb.f.Morphologie u.
mikrosk.Anat., Gegenbaurs Morph.Jb., 1937
- Romberg, M.H. Klinische Ergebnisse
Berlin A.Förster 1846
- Romeis, B. Hypophyse, in: Hdb.d.mikrosk.Anat.
d.Menschen, 1940 - Berlin(Springer)
- Roosen-Runge, E.,
E. Marberger, W.
O. Nelson Quantitative investigations on human
testicular biopsies- 1. Normal testis,
2. Infertility and other conditions
Fertil.Steril. 7 and 8, 1956 and 57
- Rosiwal zitiert nach A. Hennig, s.d.

- Rubin, A. Studies in human reproduction II, The influence of diabetes m. in men upon reproduction Amer.Obstet.Gynec. 76: 25, 1958
- Rubin, A. Studies in human reproduction IV, Diabetes m.and seminal deficiency Amer.Obstet.Gynec. 83: 200, 1962
- Rubin, A., D. Babbott Impotence and diabetes mellitus J.Amer.Med.Ass. 168: 498, 1958
- Russell, D.S. Effects of dividing the pituitary stalk in man Lancet 1: 466, 1956
- Savoie, Gilbert-Dreyfuss L'impub  risme hypogonadotrophique; étude morphologique et histochimique des biopsies testiculaires Sem. Hôp. Paris 32: 3142, 1956
- Savoie, Gilbert-Dreyfuss Quelques précisions sur l'évolution morphologique et histochimique du testicule chez le nourisson et l'enfant Sem. Hôp. Paris 32: 3153, 1956
- Schinz, H.R., B. Slotopolsky Methodik experimenteller u. histol. Untersuchungen am Hoden:Hdb.d.biol. Arbeitsmethoden, hrsg.v.Abderhalden 1938
- Schöffling, K. Störungen der Keimdrüsenfunktion bei männlichen Zuckerkranken Frankfurt - Habilitationsschrift-1959 Stuttgart F. Encke 1960
- Schöffling, K., K. Federlin, H. Ditschuneit, E. F. Pfeiffer über die Keimdrüsenunterfunktion bei männlichen Zuckerkranken - 6. Symp. Dtsch. Ges. Endokr. Berlin Springer 1960
- Schöffling, K., E.F. Pfeiffer, C. Robe, H.J. Pallaske Steroidhormon-untersuchungen bei Diabetikern mit sekundärem Hypogonadismus Dtsch.Med.Wschr. 86: 819, 1961
- Schöffling, K., K. Federlin, H. Ditschuneit, E. F. Pfeiffer Disorders of sexual function in male diabetics J.Amer.Diabetes Ass. 12: 519, 1963
- Schuermann und Doepfmer Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten - Berlin - 1959
- Schuchardt, E. Das Integrationsverf. i.d.mikrosk.Tech. Hdb.d.Mikrosk.i.d.Technik-zitiert nach A. Hennig, s.d.

- Schuchardt, E. Die Gewebsanalyse mit dem Integrationsokular.II.Mitteilung
Ztschr.f.wiss.Mikrosk. 63: 42, 1956/58
- Schuchardt, E. Zur quantitativen Beurteilung menschlicher Hodenbiopsien- in:Zentr.Steuerung der Sexualfunktion, Symp. 1961
- Sex Sex and internal secretions, ed. by W.C. Young, s.d.
- Slotopolsky, B., H.R. Schinz Histologische Hodenbefunde bei Sexualverbrechern
Virchows Arch.f.path.Anat. u. Physiol. u.f.klin.Med. 257: B, 1925
- Smith, P.E. Disabilities caused by hypophysectomy and the repair, tuberal syndroms in rat
J.Am.Med.Ass. 88: 158, 1927
- Smith, P.E. The effect on the gonads of the ablation and implantation of the hypophysis and the potency of the hypophysis under various conditions 1939
zitirt nach: Sex and internal secretions
- Smith, P.E. Comparative effects of hypophysectomy and therapy on testes of monkeys and rats- in: Les hormones sexuelles, ed. by L. Bronka et al.
Paris Herman 3: 201, 1940
- Smith, P.E. Maintenance and restoration of spermatogeneses in hypophysectomized rhesus monkeys by anurogen administration
Yale J.Biol.Med. 17: 281, 1944
- Sniffen, R.C., R.P. Howard, F.A. Simmons The testis, III. Absence of germ cells, sclerosing tubular degeneration
A.M.A.Arch.Path. 51: 293, 1951
- - - The testis, II. Abnormalities of sp.genesis, atresia of excretory ducts
A.M.A.Arch.Path. 50: 259/285, 1950
- Spangaro, S. Über die histol. Veränderungen des Hodens, Nebenh.u. Samenleiters von Geburt an bis zum Greisenalter mit bes. Berücksichtigung der Hodenatrophie des elast. Gewebes u.d. Vorkommens von Krystallinen
anat. Hefte 18: 593, 1902
- Stieve, H. Das männliche Genitalorgan, Hdb.d.mikr. Anatomie des Menschen, VII,2 1930
- Stieve, H. Der Einfluß des Nervensystems auf Bau u. Tätigkeit d.Geschlechtsorgane d.Menschen
Stuttgart Thieme 1952

- Student, A. The propable error of the mean biomet-
rica
London VI. Aufl. 1908
- Sussmann, E. Über das Verhalten der Gitterfaser im
Hodenzwischengewebes des Menschen in
verschiedenen Lebensaltern
Ztschr.f.mikr.anat.Frschg. 48: 450, 1940
- Taira, A.M.,
A.A. Tarkhan The role of the testis in the release
of gonadotrophins from hypophysis
Acta Endocr. 40: 175, 1962
- Teilum, G. Zerebrale und viscerale Xanthomatose
mit Diabetes insip.
Beitr.path.Anat. 106: 460, 1942
- Teilum, G. Estrogen-producing Sertoli cell tumors
of human testis and ovary, homologous
ovarian and testicular tumoris
J.Clin.Endocr. 9: 301, 1949
- Teilum, G. Estrogen production by Sertoli cells in
etiology of benign senile hypertrophy of
human prostate; testicular "lipoid cell
ratio" and estrogen-androgen quotient in
human male
Acta Endocr. 4: 43, 1950
- Tonutti, E. Zur Histophysiologie der Leydig'schen
Zwischenzellen des Rattenhodens
Zschr.f.Zellf.u.mikr.Anat. 32:495, 1943
- Tonutti, E. Über die Strukturelemente des Hodens u.
ihr Verhalten unter experimentellen Be-
dingungen- 1.Symp.Dtsch.Ges.Endokr. 1953
Berlin 1955
- Tonutti, E. Biologie u. Klinik der Sexualhormone,
in: Verh.d.Dtsch.Ges.f.Urologie,Sbd.1955/57
- Tonutti, E.,
O. Weller, E.
Schuchardt,
E. Heinke Die männliche Keimdrüse - Struktur, Funk-
tion, Klinik, Grundzüge der Andrologie
Stuttgart Thieme 1960
- Warren, S.,
P.M. LeCompte The pathology of diabetes mellitus
Philadelphia Lea&Febiger 1952
- Wershub, L.P. Hypogonadism in the male
Fertil.Steril. 15: 9, 1964
- Weyeneth, R. La biopsie du testicule, son indication
et sa valeur clinique
Gynaecologia Sup. 134. 1952

- Weyeneth, R. . Über histolog. Befunde bei Asper-
mien-Azoospermien und deren Be-
handlung - Ergebnisse von 200 Biop-
sien, ref. in: Ber.Path. 24:320, aus
Arch.Gynaekol. 184: 420, 1954
- Wiechmann, E. Die Zuckerkrankheit
München 1953
- Wilke, G. Zerebrale Formen der Boeck'schen
Krankheit und ihre Beziehungen zu
den Reticulosen des Gehirns
Verh.Dtsch.Path.Ges. 37: 259, 1953
- Williams, R.H. Textbook of endocrinology
Philadelphia Saunders 1950
- Young, W.C. Sex and internal secretions, ed.
by W.C. Young
Baltimore Williams&Wilkins 1961
- Zenisek, L., M. Herout Die Hodenbiopsie bei der männli-
chen Unfruchtbarkeit - 100 Fäl-
le verschiedener Genese
Zbl.Gynäkol. 80: 1869, 1958

IX: Lebenslauf

Geboren 1933, am 5. Februar als 3. Kind des Ministerialref. Dr.rer.pol. Gustav F. Neubronner und seiner Frau Edith, geb. Giese in Frankfurt/M.

Aufgewachsen, und Schulbesuch mit kriegsbedingten Unterbrechungen in Frankfurt a.M..

1952 mit Sekundareife Beginn einer Buchhandelslehre.

1954 deren Abschluß mit der Gehilfenprüfung vor dem Buchhändler-und Börsenverein Frankfurt a.M..

1955 externes Abitur in Wiesbaden nach Besuch von Abendkursen.

Seitdem Studium der Medizin in Frankfurt.

1961 Medizinisches Staatsexamen nach dem Sommersemester.

1964 (März) Approbation.

Als Medizialassistent in der : I. Medizinischen Universitätsklinik, Universitäts-Hautklinik und Universitäts-Kinderklinik, ferner im : St. Marienkrankenhaus, St. Markuskrankenhaus, Bürgerhospital und Diakonissenkrankenhaus, in welchem ich z.Zt. auf der Inneren Abteilung Assistentarzt bin.

Peter Neubronner

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

Botanik	Prof. Halbsguth
Chemie	Prof. Royen, Prof. Wieland
Physik	Prof. Czerny
Zoologie	Prof. Giersberg, Prof. Kuhl
Anatomie	Prof. Starck, Prof. Ortmann
Biochemie	Prof. Felix, Prof. R6ka
Physiologie	Prof. Wetzler, Prof. Greven
Pathologie	Prof. Lauche, Prof. Kahlau, Prof. Krücke
Pharmakologie	Prof. Holtz, Prof. Taubmann
Hygiene	Prof. Herzberg, Prof. Betke
Geschichte d. Medizin	Prof. Artelt
Naturheilkunde	Prof. Amelung
Gerichtliche Medizin	Prof. Wiethold, Prof. Luff
Innere Medizin	Prof. Hoff, Prof. Frey, Prof. Altmann, Prof. Radenbach, Prof. Jürgens, Prof. Lampen, Prof. Schrade Prof. Geißendörfer, Prof. Kühne, Prof. Ungeheuer
Chirurgie	Prof. Schwenger, Prof. Cramer
Frauenheilkunde	Prof. de Rudder
Kinderheilkunde	Prof. Herrmann, Prof. Landes
Dermatologie	Prof. Thiel
Augenheilkunde	Prof. Mittermaier, Prof. Boenninghaus
Hals-, Nasen- und Ohren-Krankheiten	Prof. Zutt, Prof. Janz, Prof. Frowein
Neurologie-	Prof. Kulenkampff
Psychiatrie	Prof. vom Reckow
Zahnheilkunde	Prof. Güntz
Orthopädie	Prof. Rajewsky
Medizinische Strah- lenheilkunde	
Gesundheitsfürsorge	Obermed. direktor Dr. med. Schmuth

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Quantitative histologische Untersuchungen
am Hodengewebe des Diabetikers mit Keim =
drüsenunterfunktion

in der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/Main unter Leitung von Herrn Privatdozenten Dr. K. Schöffling und Unterstützung von Herrn Dr. K. Federlin ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 15.7.1964

Peter Neubronner

